

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA



Trabajo de Fin de Grado

“MICROBIOTA EN LA SALUD Y EN LA ENFERMEDAD”



IRENE LÓPEZ MARTÍN

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Farmacia

“LA MICROBIOTA EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD”

-Trabajo de Revisión Bibliográfica-

Irene López Martín

Facultad de Farmacia, Sevilla

Septiembre de 2019

Tutor

Diego Ruano Caballero

Dpto. Bioquímica y Biología Molecular



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

RESUMEN:

El microbioma intestinal se compone de un diverso consorcio de microorganismos que conviven de forma simbiótica en el organismo de todos los mamíferos. Estudios en animales y humanos han demostrado la implicación de esta microbiota intestinal en una variedad de procesos fisiológicos vitales para la salud del huésped. Sin embargo, su alteración puede ser causante de una diversidad de enfermedades sin etiología concreta de las cuales cada vez se está encontrando una mayor vinculación. Esta microbiota a pesar de todo, difiere en cada individuo y varía de una forma constante debido a variantes ambientales como la edad, la dieta o el propio estilo de vida. Lo que lleva a pensar en qué posibles cambios podemos efectuar para mantener una microbiota diversificada y estable, que nos aporte un estado de salud positivo. El conocimiento de estos cambios y su repercusión, podrían ahorrar en tratamientos contra ciertas enfermedades que podríamos evitar siguiendo ciertos estilos de vida, así como la prolongación de la longevidad.

En esta revisión bibliográfica se ofrece una visión general de la microbiota, algunas de sus funciones esenciales, así como las alteraciones que pueden llevar a relacionarla con patologías como los trastornos gastrointestinales, la obesidad o enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer o el Parkinson. También se muestran evidencias de la eficacia de los tratamientos basados en la regulación de la microbiota, que podrían servir en futuras terapias como tratamientos definitivos o incluso como prevención de diversas patologías, si se consiguiera averiguar el completo y amplio conjunto de acciones que puedan llegar a ejercer todos aquellos microorganismos intestinales sobre el huésped.

-PALABRAS CLAVE: microbioma intestinal, microbiota, disbiosis, enfermedades gastrointestinales, enfermedades neurodegenerativas, salud.

-ÍNDICE:

1. INTRODUCCIÓN.....	4
2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN.....	6
3. METODOLOGÍA.....	6
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	7
4.1. Microbiota y funciones.....	7
4.2. Microbiota y edad.....	12
4.3. Microbiota y dieta.....	15
4.4. Microbiota y enfermedad.....	20
4.4.1. Obesidad.....	20
4.4.2. Enfermedades neurodegenerativas.....	21
– Enfermedad de Alzheimer.....	24
– Enfermedad de Parkinson.....	25
4.5. Microbiota y antibióticos.....	26
4.6. Regulación de la microbiota.....	27
4.6.1. Estilos de vida.....	27
4.6.2. Antibióticos como tratamiento.....	28
4.6.3. Pre y probióticos contra la disbiosis.....	29
4.6.3.1. Prebióticos.....	29
4.6.3.2. Probióticos.....	30
4.6.4. Trasplante de microbiota fecal (FMT).....	31
4.6.5. Parásitos contra la disbiosis.....	32
5. CONCLUSIONES.....	33
6. BIBLIOGRAFÍA.....	34

1. INTRODUCCION

Durante años se ha sabido que un alto número de bacterias habitan en nuestro cuerpo, la mayoría de ellas de una forma simbiótica, coexistiendo en estrecha relación con nuestro organismo. Dichas bacterias nos ofrecen una serie de beneficios y contribuyen a gran parte de diversas acciones que el cuerpo lleva a cabo y que son fundamentales para la vida. Todos los mamíferos están habitados por comunidades de microorganismos esenciales para la forma y función normal del huésped. En términos de composición celular, diversidad genética y capacidad metabólica, nuestro organismo debe considerarse como un organismo híbrido multiespecífico compuesto por células huéspedes y microbianas que operan en equilibrio dinámico y simbiótico (Barko et al., 2018).

El diverso consorcio de bacterias, arqueas, hongos, protozoos y virus junto con sus genomas colectivos conforman el microbioma. Éste, hace contribuciones vitales a una amplia gama de funciones como: el metabolismo, formando parte y colaborando con la degradación de nutrientes y su absorción, la homeostasis energética, la salud del epitelio intestinal, la estimulación del sistema inmunológico, la defensa contra ciertos patógenos y el neurodesarrollo entre otras, contribuyendo con ello, a un estado positivo de salud del individuo (Shreiner et al., 2015) (Barko et al., 2018). Dicha microbiota intestinal está compuesta principalmente por cuatro filos (*Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* y *Proteobacteria*), que ocupan más del 90% de la población total microbiana (Sochocka et al., 2019) (**tabla 1**).

Filo	Clase	Orden	Familia	Género	
<i>Firmicutes</i>	<i>Clostridia</i>	<i>Clostridiales</i>	<i>Clostridiaceae</i>	<i>Clostridium</i>	
			<i>Ruminococcaceae</i>	<i>Ruminococcus</i> <i>Faecalibacterium</i>	
			<i>Eubacteraceae</i>	<i>Eubacterium</i>	
	<i>Bacili</i>	<i>Lactobacilliales</i>	<i>Lactobacillaceae</i>	<i>Lactobacillus</i>	
			<i>Streptococcaceae</i>	<i>Streptococcus</i> <i>Enterococcus</i>	
			<i>Erysiphelotrichaceae</i>	<i>Turicibacter</i> <i>Catenibacterium</i> <i>Coprobacillus</i> <i>Allobaculum</i>	
	<i>Erysiphelotrichia</i>	<i>Erisiphelotrichales</i>	<i>Selenomonadales</i>	<i>Selenomonadaceae</i>	<i>Megamonas</i>
			<i>Negativicutes</i>	<i>Veillonellales</i>	<i>Veillonellaceae</i>
	<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroidia</i>	<i>Bacteroidales</i>	<i>Prevotellaceae</i>	<i>Prevotella</i>
				<i>Bacteroidaceae</i>	<i>Bacteroides</i>
	<i>Actinobacteria</i>	<i>Coriobacteriia</i>	<i>Coriobacteriales</i>	<i>Coriobacteriaceae</i>	<i>Collinsella</i>
				<i>Atopobiaceae</i>	<i>Olsenella</i>
<i>Actinobacteria</i>		<i>Bifidobacteriales</i>	<i>Eggerthellales</i>	<i>Eggerthellaceae</i>	<i>Slackia</i> <i>Eggerthella</i>
			<i>Bifidobacteriaceae</i>	<i>Bifidobacterium</i>	
<i>Fusobacteria</i>	<i>Fusobacteriia</i>	<i>Fusobacteriales</i>	<i>Fusobacteriaceae</i>	<i>Fusobacterium</i>	
<i>Proteobacteria</i>	<i>Gammaproteobacteria</i>	<i>Enterobacteriales</i>	<i>Enterobacteraceae</i>	<i>Escherichia</i> <i>Shigella</i>	
				<i>Succinivibrio</i>	
		<i>Aeromonadales</i>	<i>Sucinivibrionaceae</i>	<i>Anaerobiospirillum</i>	

Tabla.1: Taxonomía de los principales filos de microorganismos que constituyen el microbioma gastrointestinal normal de un individuo sano (Adaptación de Barko et al., 2018).

El microbioma es dinámico y la abundancia de estos filos está sujeta a cambios importantes durante la vida del huésped en respuesta a una variedad de factores que incluyen la edad, la dieta, el medio ambiente, las intervenciones médicas y los estados de enfermedad, entre otros. Por ello es conocida una gran variabilidad de microbiota entre sujetos más allá de la que ofrece la genética interindividual en sí misma (Barko et al., 2018). Esto lleva a pensar en la posible influencia de estos cambios sobre el cuerpo humano, incluyendo la inducción a la enfermedad como uno de ellos.

Recientemente la caracterización de la estructura del microbioma ha tenido un importante avance gracias a estudios en curso y a los que se esperan realizar en un futuro sobre interacciones funcionales entre la microbiota y el huésped. Éstos, serán fundamentales para la comprensión del papel del microbioma en la homeostasis humana y la patogénesis de la enfermedad (Barko et al., 2018).

La edad es uno de los factores influyentes sobre la microbiota, ya que se han encontrado cambios relativamente pronunciados según las diferentes etapas de la vida del huésped. La mayoría de estudios proporcionan evidencia de que la colonización microbiana del intestino neonatal está inicialmente influenciada por la fuente y la calidad del inóculo posparto, pero luego sigue un proceso de maduración del desarrollo guiado por interacciones complejas y recíprocas entre el huésped y el microbioma. Una vez que se establece el microbioma intestinal, tiene lugar un programa de desarrollo ordenado durante el cual su composición y capacidad funcional convergen hacia una configuración madura debido a factores diversos (**tabla 1**), como la alimentación (Barko et al., 2018). De hecho, la contribución de la dieta a la modulación de la flora intestinal y su papel crucial en la orquestación de la interferencia huésped-microbiota es evidente desde el comienzo de la vida (Zmora et al., 2019). Además, gracias a un gran número de estudios con humanos también se han visto composiciones similares de microbiomas maduros entre individuos que comparten una misma región geográfica y cultural, lo que revela que los humanos de diferentes regiones geográficas pueden distinguirse entre sí según la composición y las características genómicas del microbioma intestinal. Estos estudios implican por lo tanto, la dieta y el medio ambiente como las influencias principales en los estados estables a largo plazo de las comunidades microbianas intestinales (Walker and Lawley, 2013).

El envejecimiento se asocia con cambios marcados en el consorcio de bacterias, hongos, etc. del humano, y los cambios relacionados con la edad en la composición de la microbiota intestinal

implican una reducción de la biodiversidad microbiana, con una mayor abundancia de *Proteobacterias* junto con una reducción significativa tanto en número de especies de *Bifidobacterias* como en la producción de moléculas necesarias para el buen funcionamiento del organismo significativamente menor, como ácidos grasos de cadena corta (SCFAs). El cambio relacionado con la edad en la composición microbiana intestinal se asocia más probablemente con reacciones inflamatorias crónicas, que son características comunes en las personas mayores, así como con algunas enfermedades neurodegenerativas (Sochocka et al., 2019).

Un campo de investigación emergente, como es el de la microbiómica, busca identificar los componentes del microbioma, analizar el genoma microbiano, caracterizar las interacciones entre la flora y el huésped y determinar su influencia en la patobiología de la enfermedad (Barko et al., 2018). En este trabajo, gracias a la realización de una búsqueda bibliográfica en este campo, trataremos de poner de manifiesto los estudios más relevantes y significativos sobre el papel de la microbiota tanto en condiciones saludables como patológicas. Además, se analizará la variación del microbioma a lo largo de la vida o en diferentes situaciones tanto fisiológicas como de procesos patológicos, así como la repercusión que ello pueda tener en el estado de salud general del individuo. Por último, se analizarán las posibles aplicaciones terapéuticas de la microbiota en un futuro.

2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN

Esta revisión tiene como objetivo establecer una relación de la microbiota intestinal con diferentes estados de salud del individuo y mostrar como una desregulación de esta puede llevar al desencadenamiento de estados patológicos o incluso a la patogénesis de una enfermedad sistémica. Para ello se describe el papel fundamental que la flora intestinal cumple en el organismo, así como las variantes que más influyen en el mantenimiento o cambio de dicho microbioma y como estos cambios se ven involucrados en diferentes procesos fisiológicos fundamentales del huésped. Además, se muestran los tratamientos basados en el mantenimiento de la diversidad y estabilidad microbiótica que están siendo utilizados y que están siendo sometidos a debate por las diversas investigaciones sobre el tema, para ser utilizados en futuros tratamientos contra todas aquellas enfermedades relacionadas con el microbioma intestinal.

3. METODOLOGÍA

Para la redacción de este trabajo se ha recogido información de diferentes bases de datos bibliográficas relacionadas con el área de la salud, como son Medline o PubMed (NCBI), de las que se ha obtenido información esencial junto a artículos científicos experimentales y revisiones

en la que se ha basado este trabajo bibliográfico. Se han seleccionado las revisiones en inglés comprendidas entre los años 2009 y 2019, a excepción de ciertos artículos de mayor antigüedad a los cuales hacen referencia los actuales, publicadas en revistas científicas de prestigio reconocido como *Nature Medicine*, *The Journal of Clinical Investigation* o *Nature Neuroscience* entre otras. Gracias a la oferta bibliográfica brindada por la Universidad de Sevilla se han utilizado los correspondientes textos completos en los que se ha basado este TFG (bib.us.es).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Microbiota y funciones

La mayor parte de la microbiota humana se localiza en el tracto gastrointestinal (GI), e incluye a los microbios colonizadores y sus genomas, proteomas y metabolomas. El papel del microbioma en el mantenimiento de un estable saludable, así como su posible implicación en procesos patológicos es actualmente objeto de una investigación amplia e intensa (Pabst et al., 2006). Las interacciones microbioma-huésped dependen de las redes locales de interferencia con cada parte del intestino, que alberga su propia comunidad microbiana, adaptada y sensible al entorno local. Dichas comunidades van difiriendo tanto a lo largo y ancho del tracto gastrointestinal como dentro de las diferentes capas del moco. Concretamente, el estómago es la parte del tracto digestivo que alberga un menor contenido de bacterias, 10^1 bacterias por gramo (g) de contenido. Tanto el número como la variedad van aumentando según avanzamos por el tubo GI. En el duodeno el contenido se eleva a 10^3 bacterias/g, en el yeyuno a 10^4 bacterias/g, en el íleon a 10^7 bacterias/g y finalmente en el colon el contenido sufre un notable aumento llegando hasta 10^{12} bacterias/g (Walker and Lawley, 2013).

La forma de interacción huésped-microbio es extremadamente compleja y las células del huésped que interactúan difieren considerablemente (Walker and Lawley, 2013). En el intestino, las necesidades divergentes de la defensa del huésped y la absorción de nutrientes chocan: mientras que la exclusión eficiente de los microorganismos y virus requiere una barrera epitelial considerable, la absorción de nutrientes de la luz intestinal favorece un límite delgado y permeable. A lo largo de la evolución se ha desarrollado un amplio arsenal de mecanismos y compartimentos inmunes para mantener este equilibrio vital, incluidas las funciones inductivas y efectoras (Pabst et al., 2006). Por ejemplo, el microbioma que se encuentra en las criptas del intestino delgado regula la proliferación de enterocitos al influir en la replicación del ADN y en la expresión génica, mientras que el microbioma en las puntas de las vellosidades regula la expresión de genes implicados en la función metabólica e inmunológica (Walker and Lawley, 2013).

Las respuestas inmunitarias tanto innatas como adaptativas inducidas por la microbiota, funcionan para prevenir la colonización de patógenos y las respuestas inflamatorias locales y sistémicas directas ante la exposición constante a antígenos microbianos y dietéticos extraños. En este sentido, el íleon y el colón, los cuales albergan una mayor cantidad de microbiota, son mucho más activos inmunológicamente que el intestino delgado proximal (Walker and Lawley, 2013). El tejido linfoide asociado al intestino (GALT) proporciona la mayor parte de la vigilancia y defensa inmune. Los folículos linfoides que contienen células T, células B y células dendríticas están preparados para iniciar una respuesta inflamatoria o anti-inflamatoria según las señales microbianas específicas (Klose and Artis, 2016).

El GALT incluye las placas de Peyer (PP), linfocitos LP y linfocitos intraepiteliales (IELs). Las PP son más frecuentes en el íleon donde la carga bacteriana es muy elevada. Están formadas por conjuntos de células linfoides que se localizan hacia el lumen del intestino y contienen todas las células inmunocompetentes necesarias para inducir respuestas específicas contra antígenos (Mowat and Agace, 2014). También tienen un epitelio folicular especializado de células M, capaces de muestrear y transportar antígenos desde la luz a la maquinaria inmune subyacente, por lo que median el paso de los antígenos al tejido linfoide de la mucosa para el inicio de las respuestas inmunitarias. Sin embargo, es necesario decir que dichas células M podrían entrañar un riesgo, ya que estas también podrían servir como punto de entrada para los microbios (Mabbott et al., 2013). Finalmente, el sistema inmunitario adaptativo contribuye a la defensa de la barrera intestinal al secretar factores efectores, como las inmunoglobulinas (Ig), en la luz intestinal para combatir la inserción del patógeno y la invasión de la mucosa (Macpherson et al., 2012) (Takiishi et al., 2017).

Las células linfoides innatas (ILC, por sus siglas en inglés), también podrían ser importantes en el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal y el desarrollo de tolerancia a los comensales (bacterias propias de nuestra microbiota), ya que son una familia de efectores hematopoyéticos y reguladores de la inmunidad innata (Walker and Lawley, 2013). Aunque estas células son morfológicamente similares a las células B y las células T, no expresan receptores de antígeno. Sin embargo, parecen desempeñar funciones claves en las respuestas inmunes innatas contra microorganismos infecciosos y no infecciosos, protección de la barrera epitelial, organogénesis, inflamación linfoide, remodelación tisular y regulación de la homeostasis de las células estromales tisulares. Además, recientemente se ha sugerido que las ILC tienen un papel crucial en varios trastornos como la alergia y la autoinmunidad (Klose and Artis, 2016) (Yazdani et al., 2015).

El reconocimiento de los microbios comienza con los dos sistemas principales de receptores de reconocimiento de patrones (PRR): receptores tipo Toll (TLR), los cuales reconocen moléculas exclusivas de los microbios y constituyen la estrategia principal para la discriminación tanto propia como ajena, y moléculas de dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NOD) (Moresco et al., 2011). Estos se expresan ampliamente en y sobre las células epiteliales intestinales, así como los macrófagos y las células dendríticas en el intestino. Estos PRRs reconocen patrones moleculares, llamados patrones moleculares asociados a microbios (MAMPs), en patógenos y comensales (Walker and Lawley, 2013) (Mabbott et al., 2013). Una vez que un microbio ha sido reconocido, internalizado o ha invadido la capa epitelial, se inicia una respuesta inmunológica apropiada para el microbio. Estos microbios pueden ejercer efectos patógenos o de protección dependiendo de la señalización microbiana específica a través de PRR y MAMP y la posterior respuesta inmune. Los efectos protectores están mediados por la regulación negativa de las citoquinas pro-inflamatorias (IL-8, IL-12, IL-23) y la regulación positiva de citoquinas anti-inflamatorias como la IL-10 producida por las células T reguladoras (T_{reg}) (Walker and Lawley, 2013) (Sokol et al., 2008).

En el caso de los comensales o bacterias habituales de la flora, las células dendríticas presentan el antígeno a las células T vírgenes, que se diferencian en células T_{reg}. La secreción de citoquinas anti-inflamatorias se produce, propagando la tolerancia local y sistémica (Pabst et al., 2006). Los organismos comensales también disminuyen la migración de los fagocitos, que transportan los antígenos microbianos a los tejidos linfoides locales y promueven la activación de las células B y T (Diehl et al., 2013). Además, dichos comensales estimulan la diferenciación de las células caliciformes y la producción de la capa mucosa protectora (Wrzosek et al., 2013). De hecho, estos microbios son esenciales en el desarrollo del GALT como lo demuestran varios estudios con conejos libres de gérmenes, los cuales tenían el tejido linfático del íleon y del apéndice pobremente desarrollado sin centros germinales. Sin embargo, en conejos controles, poseedores de microbiota, el tejido linfático era abundante con numerosos centros germinales, además de poseer vellosidades amplias con una rica celularidad (Stěpánková et al., 1980). La colonización de animales libres de gérmenes con bacterias filamentosas segmentadas estimuló el desarrollo del sistema inmunitario del huésped (Walker and Lawley, 2013).

Por el contrario, las bacterias patógenas hacen que las células dendríticas secreten citoquinas pro-inflamatorias que causan que las células T vírgenes se diferencien en células Th1 y Th17, lo que lleva a respuestas inmunes pro-inflamatorias (Pabst et al., 2006) (Diehl et al., 2013)(Wrzosek et al., 2013). Además, los TLR 4 y 5 (Toll-like receptor 4 y 5), que normalmente están presentes en el lado basolateral de las células epiteliales, se translocan al lado apical en estados de inflamación crónica, lo que promueve un estado estable pro-

inflamatorio (La Rosa et al., 2014). Diferentes bacterias gram-negativas presentan modificaciones en sus lipopolisacáridos (LPS), que varían en su potencial para estimular a los receptores TLRs, de modo que no todas las bacterias inducen la misma respuesta inmunológica (Pulendran et al., 2001).

Estudios recientes han revelado diferencias significativas entre ratones libres de gérmenes y controles con respecto a sus metabolomas plasmáticos, debido a que se concluyó que el microbioma interactuaba con aproximadamente el 10% de las vías metabólicas del huésped, lo que quiere decir que numerosos metabolitos plasmáticos derivan exclusivamente del microbioma (Wikoff et al., 2009).

Además de la contribución a los estados metabólicos sistémicos, los metabolitos microbianos también modulan las respuestas inmunitarias de la mucosa. La fermentación microbiana de carbohidratos complejos como el almidón por ejemplo, produce ácidos grasos de cadena corta (SCFA), compuestos principalmente por acetato, propionato y butirato, moléculas que cumplen funciones fundamentales en la regulación a nivel sistémico del huésped (Maslowski et al., 2009). Los SCFA son una fuente de energía esencial para las células que recubren el epitelio del intestino grueso o colon, llamadas colonocitos, las cuales mantienen la barrera epitelial al fortalecer las uniones estrechas, ayudan a regular la motilidad intestinal y estimulan la producción de compuestos anti-inflamatorios. Los SCFA también se unen a un receptor de proteína G en los neutrófilos para disminuir la migración, lo que lleva a una regulación a la baja de la inflamación y se ha demostrado que limita enfermedades inflamatorias intestinales en modelos animales (Walker and Lawley, 2013) (Maslowski et al., 2009). Una disminución de la producción de SCFA, daría lugar a la síntesis elevada de metabolitos microbianos tóxicos, la interrupción de la función de barrera de la mucosa y la desregulación inmunitaria del huésped mediada por microbios que perpetuarían las condiciones que promueven el establecimiento de un nuevo estado estable pro-inflamatorio a largo plazo (Walker and Lawley, 2013) (Kamada et al., 2013).

Muchos investigadores han informado sobre eventos adversos relacionados con la microbiota intestinal desde el desarrollo hasta la senescencia, incluidos defectos del desarrollo, enfermedades metabólicas y enfermedades neurodegenerativas (Choi et al., 2018). Es la pérdida de diversidad del microbioma intestinal lo que más está emergiendo como un determinante crítico de la salud del huésped, la cual se ha asociado con una variedad de enfermedades gastrointestinales y sistémicas en humanos y otros mamíferos (Ley et al., 2005) (Turnbaugh et al., 2006) (Tong et al., 2013). La disbiosis intestinal es un concepto vagamente definido que se refiere a cualquier cambio en el microbioma intestinal que afecta negativamente

a la salud del huésped. Esta se caracteriza por amplios cambios en las estructuras compositivas de las comunidades microbianas, la reducción de la diversidad de especies y los cambios en la proporción relativa de organismos particulares, por lo que los simbiontes que normalmente representan una pequeña proporción del microbioma podrían desarrollar características patógenas, o el simple hecho de la ausencia de comensales importantes podría ser perjudicial, independientemente de la existencia de patógenos o no (Walker and Lawley, 2013). Aunque la naturaleza de la disbiosis varía según el individuo, suele tener características comunes en humanos y animales de laboratorio, como reducciones en la proporción relativa de anaerobios obligados y aumentos en anaerobios facultativos, incluidos patógenos como *E. coli*, *Salmonella*, *Proteus*, *Klebsiella* y *Shigella* (Walker and Lawley, 2013). Además, como veremos más adelante, la disbiosis en el intestino se ha relacionado con afecciones clínicamente relevantes, como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), el síndrome del intestino irritable (SII), la obesidad, la diabetes tipo 2, la enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson (EP), por nombrar algunas.

En individuos sanos, las señales pro-inflamatorias y anti-inflamatorias en la mucosa intestinal, están equilibradas de manera que los organismos comensales son tanto reconocidos como tolerados, mientras que se evita que los patógenos penetren la capa de moco y el epitelio subyacente. El reconocimiento de los organismos comensales se da por las células dendríticas y las células M epiteliales especializadas, que promueven la maduración de los linfocitos T vírgenes en células T_{reg} que secretan citoquinas antiinflamatorias e inmunomoduladoras. Los linfocitos llamados innatos, estimulan las células epiteliales suprayacentes para secretar defensinas antimicrobianas. Los estados de disbiosis se caracterizan por una diversidad reducida en la microbiota residente. El reconocimiento de un medio antigénico cambiante por las células dendríticas y las células M, da como resultado la maduración de las células T vírgenes en las células Th1 y Th17, que secretan citoquinas pro-inflamatorias. Además, el metabolismo microbiano alterado (por ejemplo, reducida la producción de SCFA) promueve la degradación de los factores de protección del huésped, como la capa de moco, que estabiliza las comunidades microbianas intestinales y previene la colonización por patógenos (Barko et al., 2018) (**Fig.2**).

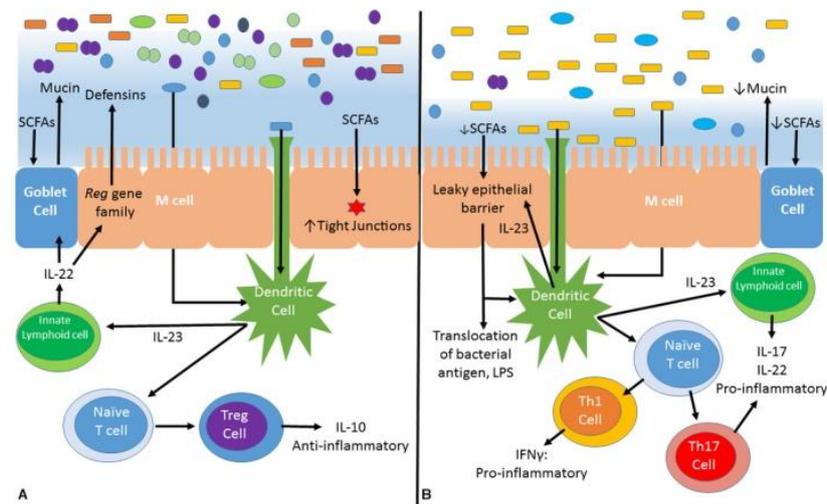


Figura. 2: Imagen de un posible balance entre la situación celular de un estado anti-inflamatorio y uno pro-inflamatorio en la mucosa intestinal. Representación de una sección transversal esquemática del epitelio intestinal, la capa de moco y la luz (Adaptación de Barko et al., 2018).

Por lo tanto, existe un equilibrio fino entre la composición de la microbiota y los procesos beneficiosos o patogénicos para el huésped. La disbiosis y la inflamación de la mucosa están interrelacionadas, y una gran cantidad de datos apuntan a la inflamación como una causa de disbiosis, una consecuencia de ella, o alguna combinación de los dos (Walker and Lawley, 2013).

4.2. Microbiota y edad

Gracias a muchos estudios se ha evidenciado el hecho de que los seres humanos, estériles en un principio, tenemos una primera interacción con microbios que está influenciada inicialmente tanto por la fuente, como por la calidad del inóculo posparto, ya sean microbios maternos como ambientales, lo que induce la colonización microbiana del intestino. Esta colonización sufrirá un proceso de desarrollo y de maduración influenciada por otros muchos factores a lo largo de la vida. De hecho, este concepto se respalda en estudios que han demostrado una asociación entre la vía de nacimiento en humanos y la composición del microbioma intestinal infantil. Los bebés nacidos mediante parto vaginal albergan predominantemente comunidades microbianas compuestas por *Lactobacillus spp.* y *Bifidobacterium spp.*, los cuales son similares a las comunidades encontradas en el canal vaginal de la madre. Sin embargo, los bebés nacidos mediante cesárea son colonizados por otras comunidades microbianas como son *Staphylococcus*, comunes de la piel. Por lo tanto, tal como reflejan estos estudios hay evidencias de que la adquisición neonatal del microbioma intestinal, depende de los tipos de organismos encontrados en los primeros momentos de vida, tanto de la madre como en el medio ambiente en el que se encuentre. Los primeros colonizadores microbianos suelen estar enriquecidos por

genes que llevan a cabo el metabolismo de los azúcares que se encuentran en la leche, además de otros involucrados en la síntesis de *novo* de folato. Ambos representan funciones metabólicas esenciales que se realizan en el intestino del huésped en desarrollo.¹ (Barko et al., 2018)

Hay evidencias de una cierta selectividad microbiana en el intestino de los neonatos, ya que mientras que en el tercer trimestre del embarazo la madre sufre cambios importantes en su microbioma intestinal, que acaba en una disminución de la diversidad microbiana con inflamaciones sistémicas asociada y consecuencias metabólicas, el neonato no tiende a heredar esta microbiota alterada del tercer trimestre, sino que la que adquieren es mucho más parecida a la que posee la madre en su primer trimestre del embarazo (Shreiner et al., 2015).

Tras establecerse un determinado microbioma intestinal en el neonato, empieza un programa ordenado de desarrollo en el que tanto la composición, como la capacidad funcional llevan a una configuración madura de dicha microbiota. Es un proceso marcado por eventos y circunstancias que se dan en la infancia del huésped, como la introducción de nuevos alimentos sólidos tras dejar de consumir únicamente leche materna. En esta transición se van adquiriendo las características de un microbioma maduro, el cual cumple una serie de funciones, como son: la capacidad de eliminar grasa de los hidratos de carbono complejos, la participación en la biosíntesis de vitaminas o la metabolización de complejos xenobióticos entre otros (Shreiner et al., 2015). Además, la exposición a microbios durante los primeros años de vida es fundamental para la posterior protección contra enfermedades mediadas por el sistema inmunitario, como son el asma o la enfermedad inflamatoria intestinal, es decir, una primera exposición leve a determinadas bacterias puede aumentar la eficacia del sistema inmunitario del huésped, y por lo tanto, la protección individual hacia estas enfermedades (Olszak et al., 2012).

El estado final del proceso de maduración del microbioma en el huésped está caracterizado por una alta variación interpersonal, esto es debido a que este desarrollo está influenciado mayoritariamente por factores muy cambiantes como la dieta, la geografía y la cultura. Además, no solo los eventos normales en el desarrollo tienen un cierto impacto sobre la microbiota y su variabilidad, sino que los eventos de salud negativos en esta época también afectan, y pueden venir influenciados por factores como el estado de salud materna, la calidad de la leche, la desnutrición, la administración de antibióticos o el parto prematuro, los cuales se asocian a patrones anormales en el desarrollo del microbioma intestinal (Shreiner et al., 2015).

Una vez se ha establecido un microbioma maduro este se mantiene medianamente estable dependiendo de factores como la dieta que se lleve a cabo, enfermedades, medicamentos, etc. que además, podrán influenciar futuros cambios más radicales de ésta en la vejez.

El envejecimiento es un proceso marcado por una pérdida no solo de la función fisiológica, la capacidad física y digestiva, sino también por la pérdida de la diversidad en la microbiota

intestinal. Se ha investigado en profundidad la relación del desarrollo de la microbiota a lo largo de la edad de la persona, y se ha informado sobre eventos adversos relacionados con la microbiota intestinal hasta llegada la senescencia, como efectos en el desarrollo de enfermedades metabólicas y neurodegenerativas (Choi et al., 2018). En concreto, durante el envejecimiento se ha visto disminuida la proporción de muchas bacterias frecuentes de la microbiota pero aumentada la proporción de bacterias gram-negativas, las cuales secretan LPS, que actúan como endotoxinas, es decir, inducen la inflamación en el intestino humano. Esta inducción de la inflamación es muy importante debido a que la microbiota intestinal aparte de dicha inflamación afecta a otras vías de señalización, las cuales están relacionadas con la oncogénesis y la función cerebral en el hipocampo, que se asocia con la memoria y la ansiedad. Por lo tanto, este desequilibrio podría favorecer el desarrollo de enfermedades relacionadas con dichas vías de señalización (Barko et al., 2018).

También se ha visto una reducción de la cantidad de SCFA en personas mayores, lo que puede dar pie a la disminución de la fortaleza del sistema inmune y por lo tanto, una mayor susceptibilidad a enfermedades. Como se ha mencionado anteriormente, los SCFA son productos de la fermentación de carbohidratos complejos, esta fermentación puede llevar a la segregación de mucinas, las cuales protegen la mucosa intestinal de la entrada de patógenos, por lo que los SCFA y sus receptores regulan de alguna forma la respuesta inmune aguda contra estos agentes perjudiciales. Además, los SCFA generan un efecto antiinflamatorio que puede reducir la incidencia de enfermedades producidas por inflamación crónica como el cáncer colorectal (Barko et al., 2018).

Por otro lado, como hemos dicho existe una relación entre la microbiota y la función del hipocampo. Esto podría ser debido a que la microbiota intestinal es capaz de regular la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, la cual actúa como una malla en el cerebro y afecta a la génesis de las malformaciones vasculares, que acaban dando lugar a apoplejías y a enfermedades neurológicas. Igualmente, la neurogénesis, el proceso por el cual se generan nuevas neuronas y que ocurre en una región del hipocampo, se relaciona con funciones como el aprendizaje y la memoria. La neurogénesis se mantiene en el cerebro adulto y disminuye como consecuencia del envejecimiento. En este sentido, una disbiosis o la alteración de la microbiota asociada al envejecimiento, podrían ser factores que aumentarían el riesgo de padecer enfermedades neurológicas, como el Alzheimer, el Parkinson o la epilepsia.

De hecho se ha demostrado en un modelo de ratón que posee malformaciones cavernosas cerebrales, que al ser infectados con bacterias gram-negativas, dichos ratones mostraron más vasos anormales que los que mostraban el grupo control, debido a que este tenía microbios en

sus bazos, lo que demuestra una conexión específica entre intestino y cerebro (Barko et al., 2018)(Tang et al., 2017).

Toda esta información lleva a plantear que posibles factores a lo largo de la vida pueden provocar cambios significativos que nos lleven a una configuración disbiótica de la microbiota a una cierta edad. Aunque todo apunte a que es un proceso gradual conforme el avance de edad que se ve influenciado por ciertos estilos de vida, aún queda mucho por investigar sobre este campo para encontrar los determinantes más relevantes en este estudio y así, encontrar posibles soluciones.

4.3. Microbiota y dieta

Como se ha mencionado anteriormente uno de los factores que más influye en el desarrollo y cambio de la microbiota humana es el factor dietético junto con el estilo de vida asociado. Gracias a los avances en las tecnologías de secuenciación, que permiten la caracterización del microbioma, se ha podido estudiar el efecto de los factores ambientales, como la alimentación, en la microbiota del huésped.

El factor dietético tiene un papel importante con respecto a la fisiopatología de muchas enfermedades, ya que dietas como la occidental, la cual conlleva un alto consumo de carne y carbohidratos junto con un leve consumo de verduras, se relacionan con ciertas enfermedades muy frecuentes actualmente, como son el síndrome metabólico, el cáncer de colon, la aterosclerosis y las enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedades que también se han relacionado con una microbiota anormal o alterada. Dicha relación tiene una gran relevancia en la salud y enfermedad humana, debido a que, como se ha comentado anteriormente, nuestra microbiota cumple y regula un gran número de funciones tanto inmunitarias como metabólicas. Además, estudios recientes demuestran que ciertos enterotipos de bacterias intestinales se asocian con patrones de enfermedad. Estos enterotipos varían dependiendo del estilo de vida y por lo tanto, del factor alimentario mayormente (Moschen et al., 2012).

Comenzando por la infancia temprana, los oligosacáridos de la leche humana (HMO) ya participan en un inicio de la maduración del microbioma del individuo, seguido por un aumento en el número de bacterias. Se da a continuación, un aumento de riqueza de dichas bacterias gracias a la introducción de alimentos sólidos y termina en una disminución de la riqueza que se observa en las secciones de poblaciones más frágiles, como los ancianos, lo que se atribuye a una supuesta disminución de la diversidad alimentaria. Además, los microorganismos que componen la microbiota intestinal no son sensibles únicamente a la proporción de determinados constituyentes de la dieta, sino que éstos responden también a la nutrición en una gran variedad de contextos temporales y geográficos (Zmora et al., 2019).

La gran importancia de determinados nutrientes provenientes de la dieta en nuestra microbiota se basa en el hecho de que éstos pueden interactuar directamente con los microorganismos que la conforman, promoviendo o inhibiendo su crecimiento. Además, poseen la capacidad de extraer energía de determinados componentes dietéticos, lo cual aporta directamente una ventaja competitiva a aquellos miembros seleccionados de dicha comunidad microbiana, permitiéndoles proliferar, mientras que a otros, el aporte o no de dichos nutrientes no les causa ninguna influencia. Estos resultados llevan a pensar que la dieta no afecta únicamente a la abundancia de las bacterias intestinales, sino que también modifica la cinética de crecimiento de éstas. Los nutrientes centrales de los que hablamos son principalmente los carbohidratos no digeribles, determinados como glicanos, que en su mayoría provienen de plantas, pero también de diferentes fuentes, como fúngicas o animales (Sochocka et al., 2019).

Dependiendo de la ingesta de los diferentes nutrientes que tengamos y por lo tanto, de nuestra dieta, el microbioma intestinal evolucionará con una determinada composición. De hecho, se han presentado datos de cómo en función de la dieta, los filos bacterianos de nuestra microbiota pueden variar (**tabla 3**).

Efecto de Varias Dietas en la Microbiota Intestinal	
INTERVENCIÓN DIETÉTICA	CAMBIO EN MICROBIOTA
Dieta alta en grasas	↓ <i>Bacteroidetes</i> ; ↑ <i>Firmicutes</i> ; ↑ <i>Proteobacteria</i>
Dieta alta en grasas y azúcares	↓ <i>Bacteroidetes</i> ; ↑ <i>Firmicutes</i>
Dieta rica en proteínas/grasas saturadas	“ <i>Bacteroides</i> ” enterotipo
Dieta enriquecida en carbohidratos	“ <i>Prevotella</i> ” enterotipo
Vegetarianos confirmados	“ <i>Prevotella</i> ” enterotipo
Dieta con alto contenido en fibra	↑ <i>Bacteroidetes</i> ; ↑ <i>Actinobacteria</i> ; ↓ <i>Firmicutes</i> ; ↓ <i>Proteobacteria</i>
Dieta occidental	“ <i>Bacteroides</i> ” enterotipo
Estilo de vida vegetariano	↓ <i>Bacteroides</i> spp.; ↓ <i>Enterobacteriaceae</i> spp.; ↓ <i>Bifidobacterium</i> spp.; ↓ <i>Escherichia coli</i>

Tabla .3: Variación de la composición de microorganismos de la microbiota según el tipo de alimentación (Adaptación de Moschen et al., 2012).

Tanto los antígenos, como los compuestos derivados provenientes de la dieta pueden moldear el microbioma intestinal de una manera indirecta al afectar al sistema inmunológico y al metabolismo del huésped. Una de las relaciones más estudiadas fue la de una dieta alta en grasas y el cambio en la composición del microbioma intestinal independientemente de la obesidad (Hildebrandt et al., 2009). En dicho estudio, realizado en diferentes tipos de ratones, se documenta cómo el cambio de una dieta equilibrada en nutrientes a una “occidental” alta en

grasas, no solo induce al aumento de masa grasa y por lo tanto a la obesidad de dichos animales, sino que estos acabaron mostrando un cambio en la proporción de dos divisiones bacterianas dominantes. Concretamente una disminución de componentes del género *Bacteroidetes* y un aumento de componentes de los géneros *Firmicutes* y *Proteobacteria*. Además, un análisis metagenómico de las comunidades microbianas de los ratones mostró un aumento de la representación de genes que codifican proteínas claves en la síntesis de ácidos grasos de cadena corta generados a partir de carbohidratos obtenidos en la dieta, lo que puede ser usado por el individuo para generar la lipogénesis hepática. Por lo tanto, este tipo de dieta induce a una microbiota especializada en una mayor capacidad para recolectar energía de la dieta.

Por otro lado, un estudio en el cual se trasplantaron comunidades microbianas fecales humanas a ratones libres de gérmenes, a los que posteriormente llamaron ratones humanizados, tras ser colonizados, estos ratones reprodujeron gran parte de la diversidad bacteriana a partir de la microbiota del donante (Turnbaugh et al., 2009). Se procedió a un cambio en la alimentación de estos animales, de una dieta rica en polisacáridos de plantas y baja en grasas a una “occidental”, alta tanto en grasas como en azúcares, lo que derivó en un cambio significativo en la estructura del microbioma hasta en un solo día, así como en la expresión de genes implicados en varias vías metabólicas.

Por lo tanto, los dos estudios muestran claramente cómo la alimentación afecta directamente a la microbiota intestinal, la alta velocidad con la que lo hace y cómo, otro factor como es la adiposidad también es transmisible a través de este trasplante de heces.

Otros muchos estudios hablan del cambio de microbioma con respecto a la dieta a largo plazo, y no solo con respecto a una dieta alta en grasas y/o azúcares. Uno de los más evidentes trata sobre el cambio asociado de los diferentes tipos de filos característicos de la microbiota con respecto a un tipo concreto de dieta a largo plazo y cómo esto puede acabar induciendo un proceso patológico (Wu et al., 2011). En este estudio se evaluó la microbiota mediante pirosecuenciación de segmentos del gen *16S rRNA*, que se basa en la detección de la liberación de pirofosfato cuando se incorporan los nucleótidos para determinar esta secuencia de ADN a gran escala. Concretamente se estudiaron 98 sujetos sometidos a diferentes tipos de alimentación. Se determinó el enterotipo de estos individuos tras las dietas impuestas a largo plazo, los cuales mostraron cambios significativos. En concreto, las dietas enriquecidas tanto en proteínas como en grasas animales favorecieron el enterotipo *Bacteroides*. Esto indica una asociación de este enterotipo con proteínas animales, una variedad de aminoácidos y grasas saturadas, sugiriendo que el consumo de carne, nutriente principal de la llamada dieta “occidental”, podría ser el principal responsable de este enterotipo. Sin embargo, las dietas enriquecidas con carbohidratos aumentaron la cantidad del enterotipo *Prevotella*, asociándolo

con valores altos tanto de carbohidratos como de azúcares y por el contrario, bajos en proteínas y grasas. Este resultado sugiere que una dieta basada mayormente en vegetales, común de sociedades agrarias y de vegetarianos, sea la responsable del aumento en este enterotipo. De hecho, el estudio de la microbiota de individuos vegetarianos también demostró valores aumentados del enterotipo *Prevotella*. Por otro lado, también se determinaron enterotipos ligados al consumo de fibra, donde fueron asociados de una forma positiva los enterotipos *Bacteroidetes* y *Actinobacteria*, mientras que por el contrario *Firmicutes* y *Proteobacterias* lo hicieron negativamente.

El conjunto de los diferentes estudios acerca de la asociación del microbioma y la alimentación llevan incluso a la diferenciación de seres vivos según su fuente de energía primordial. Se pudo demostrar como el microbioma del animal carnívoro se ha especializado en la degradación de proteínas como fuente de energía, mientras que las comunidades de animales herbívoros se han especializado en la síntesis de aminoácidos. Además, los herbívoros también han mostrado una diferencia en el potencial metabólico de la glucosa, concretamente estos mostraron una direccionalidad opuesta en la utilización del fosfoenolpiruvato (PEP)-piruvato-oxaloacetato (OAA). Concretamente según las necesidades de cada comunidad se verá aumentada la carga de los diferentes genes que codifican unas enzimas u otras. En las comunidades de carnívoros se ven significativamente aumentados aquellos genes que codifican enzimas catalíticas del paso de OAA a Piruvato y PEP como la Fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, mientras que se da el caso opuesto en los microbiomas de las comunidades herbívoros, codificando enzimas que catalizan la reacción inversa como la Piruvato carboxilasa. Dicha relación da una muestra significativa de cómo la alimentación es una de las causas fundamentales de la composición diferenciada de cada microbiota (Moschen et al., 2012).

Este cambio de microbiota según qué dieta, no influye únicamente en su composición, sino que también contribuye a la modificación tanto de los procesos metabólicos como de sus productos, los cuales pueden influir en el estado de salud del individuo. Siguiendo el efecto de las dietas altas en grasas, se ha visto en diferentes estudios cómo estas producen de manera significativa endotoxemia ligada a una evidente inflamación sistémica. De hecho, se ha mostrado la repercusión de una dieta occidental en humanos, los cuales sufrieron un aumento de los niveles de endotoxinas en un 71% en un solo mes, mientras que los niveles plasmáticos de éstas siguiendo una dieta equilibrada se redujeron en un 31% (Pendyala et al., 2012). Esto da indicios de una posible contribución de la dieta “occidental”, basada en proteínas y grasas, a una endotoxemia causante de cambios tanto en la composición de la microbiota como en cambios en la función de la barrera gastrointestinal. Estos datos apoyarían las opiniones referentes a que cierto tipo de alimentación afecta a la microbiota, generando una serie de vías proinflamatorias y potencialmente perjudiciales para el individuo. Además, esto incita a pensar en la posible

utilización de reactivos terapéuticos que reduzcan la endotoxemia para así reducir la inflamación sistémica en pacientes con síndromes metabólicos o enfermedades gastrointestinales.

Otros estudios han relacionado ciertas enfermedades con cambios en la microbiota, sugiriendo un posible vínculo del intestino con la enfermedad cardiovascular (Wang et al., 2011). Gracias a la fosfatidilcolina, una sustancia grasa encontrada comúnmente en varios tipos de alimentos, que tras su metabolización da lugar a tres metabolitos: colina, N-óxido de trimetilamina (TMAO) y betaína. En este estudio tras sobrecarga de fosfatidilcolina en la dieta se observó un aumento dependiente del tiempo en plasma de TMAO. Este metabolito fue producido por la metabolización de la fosfatidilcolina por la microbiota del huésped puesto que los niveles plasmáticos de TMAO disminuyeron de manera significativa tras la administración de antibióticos y volvieron a aumentar tras la eliminación de los mismos. Además, los niveles elevados de TMAO se relacionaron con un mayor riesgo cardiovascular. Este estudio aporta evidencias de que la microbiota contribuye de una manera esencial al desencadenamiento de una reacción en cadena metabólica que lleva a la fosfatidilcolina proveniente de la dieta, a su conversión en TMAO, subproducto relacionado en altos niveles con la formación de placas de aterosclerosis en arterias, es decir, un cúmulo de lipoproteínas de baja densidad denominadas LDL, incrustadas en las paredes arteriales del torrente sanguíneo que pueden derivar en un posible trombo tras su rotura y por lo tanto en un accidente cardíaco o cerebrovascular (Moschen et al., 2012).

Nuestra comunidad microbiana podría afectar al desarrollo tanto de inflamación sistémica de bajo grado, aumento de la masa grasa, intolerancia a la glucosa y por lo tanto, de diabetes, así como de otras enfermedades metabólicas. Estas relaciones llevaron a estudiar el cambio que otros nutrientes producían en la microbiota, como el consumo de proteínas, donde se determinó un cambio de dicho microbioma relacionado con el nivel de un tipo de proteína denominado caseína, y por lo tanto correlacionado con la abundancia del consumo de proteínas general en la dieta.

También se determinaron otros parámetros, como el cambio en la actividad del receptor de hidrocarburos arilo denominado AhR. Este receptor es importante para el mantenimiento de los linfocitos intraepiteliales en el intestino. Los ligandos de este receptor derivan del indol y el triptófano, los cuales se pueden obtener de la dieta, por ejemplo de la ingesta de vegetales crucíferos. Se observó que en ausencia de estos, aumentaba el número de miembros del filo bacteriano *Bacteroidetes* (Zmora et al., 2019).

Otras evidencias se dan en el caso de la relación de la ingesta de vitamina D asociada con una disminución en los niveles circulantes de LPS. Como se ha comentado anteriormente, los LPS

son un componente de la pared celular bacteriana gramnegativa, con un potente efecto tóxico, asociados con la inflamación sistémica de bajo grado en modelos de ratones obesos y que tras ser solubilizados pueden derivar en endotoxinas. Esta disminución en los niveles de LPS llevó a una reducción en la carga de *Coprococcus* y *Bifidobacterium* y un aumento en la carga de *Prevotella* (Zmora et al., 2019).

Además, se comprobó que una proporción equilibrada de omega-6 (ácido graso poliinsaturado que actualmente se consume en exceso en la dieta y se asocia con cierto tipo de enfermedades) en ratones ha demostrado una producción y secreción de fosfatasa alcalina aumentada, la cual suprime miembros de la microbiota productores de LPS, como *Proteobacterias*. Sin embargo dietas ricas en grasas inducen una reducción en la proporción de *Bifidobacterias*, lo que resulta en un aumento de la permeabilidad intestinal y unos niveles de LPS mayores en plasma (Zmora et al., 2019).

Gracias a todos estos estudios, la relación entre la microbiota y la salud y la enfermedad es cada vez más evidente. Por ello, estos estudios continúan desarrollándose actualmente y obteniendo aún más evidencia de que nuestra microbiota podría ser una parte fundamental del proceso de patologías crónicas o aún desconocidas, las cuales podríamos evitar gracias únicamente a algo tan fundamental como es una alimentación adecuada.

4.4. Microbiota y enfermedad

4.4.1. Obesidad

La obesidad es una enfermedad multifactorial crónica caracterizada por un incremento excesivo de la reserva energética en forma de masa grasa corporal, que puede llegar a poner en riesgo la salud o la vida del individuo. A día de hoy, dicha patología junto con el sobrepeso, son el quinto factor de riesgo de muerte en el mundo. Sin embargo, los sistemas de tratamiento aún se encuentran en un ámbito de investigación, por lo que cualquier información relevante sobre la causa de la enfermedad es de gran importancia para avanzar un paso más hacia la prevención y el tratamiento de este problema de salud tan relevante y frecuente en la actualidad.

En cuanto a la etiología de esta enfermedad existen evidencias de un vínculo que viene siendo bastante sólido, entre diferentes formas de disbiosis intestinal, síndrome metabólico y obesidad. Son muchos los estudios recientes que han publicado relaciones sólidas entre el microbioma y este problema de salud, tanto en animales como en humanos.

La puesta en común de la información recogida pone como principal mecanismo a la mayor recolección de energía de la dieta, cambios inducidos por componentes de la microbiota tanto en la glucosa del individuo como en el metabolismo de lípidos, señalización microbiana

mediante sistemas endocrinos del individuo y además, una inflamación crónica de bajo grado que acaba desencadenando en una resistencia a la insulina. Además estudios metagenómicos han encontrado que la microbiota fecal de humanos obesos tienen un mayor porcentaje de genes especializados en el almacenamiento de energía proveniente de los alimentos consumidos, a través de la producción de SCFA. Estos SCFA además de ser una fuente de energía directa, también actúan como moléculas de señalización, actuando mediante receptores GPR41 concretamente en células endocrinas, promoviendo la disminución temporal del tránsito intestinal, el aumento de la recuperación de más SCFA y promoviendo así, la adiposidad (Walker and Lawley, 2013).

Concretamente, al trasplantar contenido fecal de ratones controles a ratones libres de gérmenes, se vio un aumento de peso a pesar de una restricción en el contenido calórico de la dieta impuesta en estos, ya que se dio una mayor absorción de monosacáridos intestinales y un aumento de la lipogénesis hepática. Además no solo se vio este aumento de absorción, sino que la microbiota de éstos suprimió un gen huésped, concretamente el factor de adipocito inducido o Fiaf, el cual codifica un inhibidor de lipoproteína circulante, ANGPTL4, provocando un menor consumo de triglicéridos por parte de las células del huésped y, por tanto, un aumento de la acumulación de triglicéridos en el tejido adiposo del huésped. Sin embargo, otros estudios no observan esta relación entre la microbiota y la expresión de este gen, posiblemente debido al tipo de microbiota presente, lo que indica también que el tipo de microbiota puede tener o no efectos sobre la expresión de genes del huésped (Walker and Lawley, 2013) (Kamada et al., 2013).

Con respecto a humanos, estudios recientes han puesto de manifiesto que la obesidad humana también se ve asociada con la disminución de la diversidad y menor proporción fecal de *Bacteroidetes*, y que por el contrario la pérdida de peso se vio ligada a un aumento en la proporción de estos *Bacteroidetes*. Lo que muestra la evidencia cada vez más acentuada de que parte de la etiología de esta enfermedad tiene relación directa ni más ni menos, que con la microbiota que nos acompaña (Walker and Lawley, 2013).

4.4.2. Enfermedades neurodegenerativas

Uno de los hallazgos más importantes de los últimos años con respecto a la microbiota fue el descubrimiento de la participación de la microflora intestinal en la comunicación bidireccional entre intestino y cerebro. Concretamente, los autores de los artículos relacionados sugieren que dicho microbioma puede actuar incluso como lo que denominan “segundo cerebro”, adquiriendo la responsabilidad de una parte fundamental como es el desarrollo del sistema nervioso central

(SNC), así como de trastornos neurodegenerativos como la Enfermedad de Alzheimer (EA) (Sochocka et al., 2019).

La Proteína de Expresión Postsináptica 95 (PSD95) es una molécula de especial importancia que se encuentra en la membrana postsináptica de las neuronas, ya que interactúa con muchas otras proteínas y juega un papel fundamental tanto en el aprendizaje como en la formación de la memoria.²(Liang et al., 2018) En cuanto a la expresión de esta, se regula al alza en animales libres de gérmenes (GF) en comparación con animales convencionales. Concretamente diversos estudios han informado de que el aumento en la expresión de dicha proteína se ve relacionada con un comportamiento similar a la ansiedad en modelos de GF. La microbiota intestinal juega un papel importante en la regulación, la maduración y la actividad de la microglía, por tanto, los animales GF, los cuales carecen de microbiota, presentan una respuesta inmune deteriorada y en consecuencia son más susceptibles a ciertas enfermedades (Choi et al., 2018).

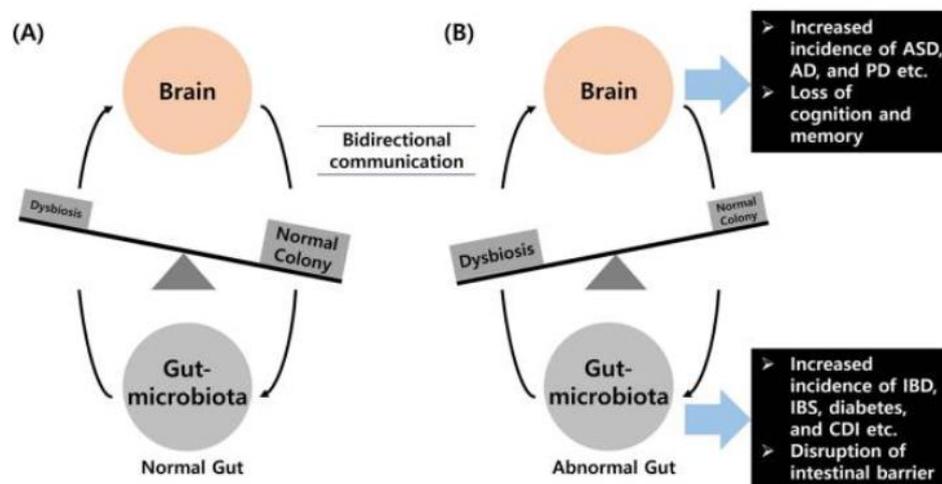


Fig 4. : Representación de la relación bidireccional entre microbiota intestinal y cerebro en el caso de una disbiosis. (A) En una situación normal de microbiota estable, el intestino pasa una señal al cerebro a través del nervio aferente primario extrínseco junto con el nervio vago y el cerebro también regula el intestino mediante mensajes hormonales, neuro e inmunológicos en diversas situaciones fisiopatológicas. (B) Cuando se da una situación de disbiosis intestinal se altera la conexión entre intestino y cerebro y puede acarrear consigo cambios neurológicos que abran el camino a una enfermedad neurológica relacionada con este eje bidireccional. A día de hoy, se han visto relacionadas patologías como el Trastorno del Espectro Autista (TEA), la Enfermedad de Alzheimer (EA), la Enfermedad de Parkinson (EP), Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), el Síndrome del Intestino Irritable (SII) o la infección por Clostridium difficile (Adaptación de Choi et al., 2018).

Cada vez más informes científicos ponen de manifiesto la importancia del papel de las infecciones periféricas y el microbioma intestinal en la función fisiológica del eje microbioma-

intestino-cerebro, ya que es la misma microbiota la encargada de controlar aspectos básicos del SNC, como la inmunidad o el comportamiento en situaciones de salud y enfermedad. Una disbiosis, ya sea a pequeña o a gran escala se puede vincular a trastornos del sistema nervioso, endocrino e inmunitario, así como con aspectos relacionados con estos sistemas, como cambios de humor depresión, conductas autistas, una mayor susceptibilidad a factores estresantes o incluso con enfermedades neurodegenerativas.

Un microbioma intestinal disbiótico normalmente acompañado por hongos y gusanos parásitos, genera y libera una mezcla de sustancias de secreción y productos metabólicos microbianos sobre la superficie de la mucosa intestinal. Estas sustancias suelen estar compuestas de un gran número de moléculas que aumentan significativamente tanto la función inmune innata como la producción de citoquinas y mediadores inflamatorios. Además, dichas sustancias no solo aumentan más la permeabilidad de la mucosa intestinal, sino que también lo hacen de la barrera hematoencefálica, lo que lleva a una intensificación de las reacciones de inflamación e inducen la agregación del péptido amiloide (Sochocka et al., 2019).

La disbiosis intestinal, junto con el estrechamiento de la mucosa intestinal y la mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica que se da en individuos ancianos, facilitan el paso de una gran cantidad de amiloide bacteriano y LPS en el sistema circulatorio alcanzando finalmente en el SNC, donde se activan de forma innata los llamados receptores de resistencia, concretamente TLR y RAGE. La activación cruzada de estos receptores y su actividad cooperativa mantienen un ciclo inflamatorio neuropatogénico que se da en las llamadas enfermedades neurodegenerativas y otros trastornos neuropatológicos. Lo que quiere decir que tanto una alteración de la microbiota intestinal como una infección periférica crónica pueden llevar a gran número de estados o situaciones patológicas en diferentes tejidos, las cuales normalmente el cuerpo puede resistir. Sin embargo, en el envejecimiento la capacidad de regeneración y de resistencia a infecciones se ve tan reducida que acaban predominando los procesos neurodegenerativos y las manifestaciones clínicas de demencia (Sochocka et al., 2019).

Debido a la evidencia de la asociación de la microbiota intestinal y las neuropatologías, gran número de estudios están sugiriendo estrategias terapéuticas para diversas enfermedades con un enfoque dirigido a los microbiomas. Estas estrategias consisten en la administración oral de pre/probióticos o un método de trasplante de microbiota fecal (FMT) (Choi et al., 2018). Aun así, cada enfermedad debe ser abordada desde el punto de vista fisiopatológico para así, terminar concretando una etiología exacta de cada una de estas, que nos lleve a un tratamiento definitivo o a la inmunidad frente a dichas enfermedades a pesar del inevitable envejecimiento humano.

- Enfermedad de Alzheimer (EA)

El Alzheimer se define como un trastorno neurodegenerativo que aparece como un deterioro cognitivo y a nivel histológico se caracteriza por la acumulación cerebral de péptidos beta-amiloides (β A), siendo la causa más común de demencia en edad avanzada (Choi et al., 2018)(Jiang et al., 2017). La falta de un tratamiento efectivo para dicha enfermedad se debe básicamente a un conocimiento incompleto de las causas de esta.

A día de hoy, existen una serie de hipótesis que intentan explicar cuáles son los mecanismos moleculares tempranos de la patogénesis de esta enfermedad. Éstas se basan en la acumulación intracelular de la proteína tau hiperfosforilada, la acumulación extracelular de placas del péptido β A, estrés oxidativo, desregulación de la homeostasis del calcio, una disfunción y pérdida de la función mitocondrial, alteración de la señalización de insulina, un desequilibrio de neurotransmisores, una desconexión sináptica temprana y especialmente, una neuroinflamación del SNC acompañada de una disfunción de la microglía. Sin embargo, todas estas alteraciones patológicas podrían comenzar muchos años antes de que los síntomas de la enfermedad aparezcan (Sochocka et al., 2019).

La correlación entre microbiota intestinal y la EA mediante varios artículos demuestra que el llamado Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF) (neurotrofina que desempeña un papel importante en la función cognitiva y en la plasticidad sináptica), sufre una disminución en número tanto en los animales FG, los cuales no poseen microbiota alguna, como en pacientes con EA. Esta situación lleva a que la expresión de ARNm del receptor 2A y 2B de N-metil-D-aspartato (NMDA) (contribuyente también en la función cognitiva y la plasticidad sináptica), disminuya en zonas como la corteza, la amígdala y el hipocampo. Lo que quiere decir que una disbiosis o falta de un conjunto de filos bacterianos concretos podría estar relacionada con la disminución de este factor fundamental, lo que podría desencadenar con el tiempo uno de las características más evidentes del Alzheimer como es la pérdida parcial o total de la función cognitiva.

Además, las bacterias componentes de la microbiota intestinal pueden llegar a secretar ciertas cantidades de LPS y de péptidos amiloides, las cuales podrían contribuir tanto a la modulación de las vías de señalización como a la producción de citosinas de carácter pro-inflamatorio que se vinculan con la patogénesis de la EA (Choi et al., 2018) (Jiang et al., 2017).

Gracias a estos estudios una de las técnicas de tratamiento que están siendo valoradas es la administración de probióticos, con el objetivo de mejorar la función cognitiva, la memoria, el aprendizaje y la restauración de la expresión de BDNF (Choi et al., 2018). Esta y muchas otras

aún siguen en un estudio en el que la microbiota, cada vez juega un papel más fundamental y podría ser clave en la etiología de la EA.

-Enfermedad de Parkinson (EP)

La EP se define como un trastorno neurodegenerativo multicéntrico, el cual se caracteriza por la acumulación y agregación de alfa-sinucleína (α -syn) (proteína nuclear y sináptica), concretamente en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra del SNC, así como en otras estructuras cerebrales. Los síntomas característicos de esta enfermedad son motores, como el temblor en reposo la bradicinesia, la inestabilidad postural tardía o la rigidez que resultan de la muerte de las células que generan dopamina en la sustancia negra. También podemos encontrar una variedad de síntomas no motores que involucran el sistema olfativo, urogenital, gastrointestinal y cardiovascular entre otros. Además, esta enfermedad afecta singularmente a todos los niveles del eje cerebro-intestino, incluyendo varios sistemas, como son: el nervioso central, el autónomo y el entérico (Mulak and Bonaz, 2015).

Una desregulación del eje cerebro-intestino-microbiota podría estar asociada tanto con síntomas gastrointestinales que preceden a síntomas motores como a la propia EP, lo cual lleva a respaldar la hipótesis de la propagación de este proceso patológico desde el intestino hasta el cerebro. Una disbiosis, aparte de debilitar la barrera epitelial y alterar la permeabilidad intestinal afectando al sistema inmunitario, genera la aparición de un eje anormal del cerebro, el cual desarrolla cuatro niveles jerárquicos: Sistema Nervioso Entérico (SNE)-ganglios pre-vertebrales-Sistema Nervioso Autónomo (SNA)-centro cerebral, los cuales incluyendo a los ganglios basales, dan la patogénesis de la EP. En adición, la inflamación intestinal puede llevar a un plegamiento incorrecto de ciertas proteínas como la α -syn, que como se ha comentado anteriormente tiene un papel importante en el desarrollo de la EP, junto con una inflamación cerebral y un daño neuronal dopaminérgico (Choi et al., 2018) (Mulak and Bonaz, 2015).

Gracias a esta información podemos confirmar que el intestino juega un papel importante en la fisiopatología de la EP, el cual podría ser una ruta de entrada para un supuesto factor ambiental que inicie el proceso patológico. La estrecha relación que se da entre la permeabilidad intestinal, la disbiosis intestinal y una disfunción neurológica permite pensar en una posible modificación de la microbiota intestinal como una opción terapéutica prometedora en la EP. A día de hoy, las intervenciones dietéticas o farmacológicas deben tener como objetivo la modificación en la composición de microbioma intestinal y la mejora de la integridad de la barrera intestinal como posibles tratamientos para sujetos de riesgo o que ya padezcan dicha enfermedad. Por lo que una mejor comprensión de las interacciones del eje microbiota-intestino-cerebro podría ser eficaz para así obtener una nueva visión de la fisiopatología de la EP, permitir un diagnóstico

más temprano e incluso conducir a nuevas opciones terapéuticas que lleven a una mejoría o incluso a un tratamiento definitivo para esta enfermedad (Mulak and Bonaz, 2015).

En resumen, con respecto a la microbiota y enfermedad, pese al gran número de correlaciones que designan la disbiosis intestinal como una de las principales causas que pueden activar los mecanismos que llevan a generar las enfermedades descritas, este campo de investigación sigue muy activo y vigente puesto que no se termina de concretar los mecanismos específicos que acaban dando pie a estas patologías. Mientras este campo siga sin claros resultados definitivos y concluyentes que concreten una definida etiología, no se podrá dar con un tratamiento adecuado y eficaz que llegue a prevenirlas o incluso a curarlas una vez establecidas.

4.5. Microbiota y antibióticos

Con respecto a cómo afectan algunos fármacos a la microbiota, muchos estudios han indicado el uso de antibióticos como uno de los mayores influyentes en la alteración de ésta, sobretodo en personas de edad avanzada. El tratamiento basado en antibióticos en humanos puede afectar al intestino de diversas formas, como en la producción de vitaminas, cambios genéticos, la digestión, el sistema inmunitario, la diversidad microbiana y la colonización (Choi et al., 2018).

El mayor conocimiento de la microbiota humana ha hecho que los antibióticos ya no se consideren únicamente beneficiosos, sino que estos pueden ser potencialmente dañinos si su uso no es adecuado, formando parte de la patogénesis de varios trastornos asociados con la microbiota. Estas alteraciones de la flora producidas por los antibióticos se ven influidos tanto por factores relacionados con el mismo fármaco (vía y momento de administración, clase de antibiótico), como por aquellos relacionados con el huésped. Se ha demostrado que dichos medicamentos alteran la capacidad genómica, taxonómica y funcional del microbioma intestinal, con efectos que son rápidos y a veces duraderos (Modi et al., 2014)(Ianiro et al., 2016).

Por ejemplo se ha visto que una sola dosis de clindamicina puede inducir cambios pronunciados en la composición de la microbiota de ratón y con ello mayor susceptibilidad a la infección por *C. difficile*. Por otro lado, la vancomicina, la cual va dirigida a bacterias gram-positivas, puede agotar las comunidades intestinales autóctonas de estas bacterias en el huésped y aumentar la susceptibilidad duradera a una gran variedad de infecciones secundarias en ratones y en humanos. Además, si dicha vancomicina es administrada vía oral, ejerce un potente efecto modulador de toda la flora intestinal, ya que no se absorbe en el intestino, produciendo con ello disminuciones de diferentes filos como *Bacteroidetes* y *Firmicutes* (Ianiro et al., 2016) (Becattini et al., 2016).

Estos y muchos más ejemplos han demostrado que la exposición a antibióticos, incluso durante cortos periodos de tiempo, tiene efectos duraderos en la microbiota, que aumentan la predisposición del huésped a una variedad de enfermedades, algunas incluso no identificadas. Lo cual, representa evidentemente un tema de gran importancia para la salud pública que debe seguir en un curso de investigaciones futuras (Becattini et al., 2016).

4.6. Regulación de la microbiota

Actualmente se llevan a cabo diferentes formas de intentar establecer una microbiota con mayores proporciones de bacterias consideradas beneficiosas junto con una menor proporción de bacterias potencialmente patógenas. Aunque falten datos claros sobre el papel que cumple la microbiota en la patogenia de ciertas enfermedades para las cuales se han observado ciertas relaciones, sí que existen vínculos claros entre la microbiota intestinal y la salud sistémica. Esto lleva a considerar al microbioma como objetivo viable tanto en el diagnóstico como en la terapia de futuros estudios de investigación. La modificación terapéutica de la microbiota actualmente se logra mediante la modificación de la alimentación, la administración de antibióticos, prebióticos y probióticos y como tratamientos más recientes, el trasplante de microbiota fecal y la utilización de parásitos intestinales. Todas estas terapias están destinadas a producir cambios beneficiosos de comunidades microbianas alteradas o asociadas con la disbiosis que podrían llevar o están llevando a una posible patología. Las dianas terapéuticas de las intervenciones de estas secciones, así como su eficacia no están aún bien establecidas pero ya son muchos los estudios que reportan una mejoría de los signos clínicos como veremos a continuación (Walker and Lawley, 2013).

4.6.1. Estilos de vida

Nuestra flora intestinal convive con nosotros al igual que nosotros con ella, por lo que su regulación también va ligada en gran medida, a la forma de vida que el huésped que la alberga lleve a cabo. Un estilo de vida saludable, no va ligado únicamente a un buen estado físico momentáneo del individuo, sino que puede dar pie a que nuestra flora bacteriana tenga una diversidad y unas proporciones que nos afecten beneficiosamente a la salud y con ello, a la prevención de ciertas patologías que pudieran ser provocadas por una microbiota alterada. Una de las partes fundamentales de llevar un estilo de vida saludable está en la alimentación, por la que, como hemos comentado con anterioridad, podemos producir cambios fundamentales en nuestra flora intestinal según que alimentos consumamos regularmente y en mayores proporciones en nuestra dieta.

Hay determinados alimentos de los cuales se ha visto un potencial efecto beneficioso a la hora de modificar nuestra microbiota. Es por ejemplo el consumo de dietas ricas en fibras o

carbohidratos no digeribles uno de los más conocidos, el cual promueve la producción de SCFA mediante la fermentación de microbios intestinales y mantiene un ambiente intestinal saludable. Así como un consumo de Vitamina D, el cual se ve disminuido en personas mayores, lo que lleva a alterar la microbiota intestinal y con ello el sistema inmunitario, siendo así más susceptibles a contraer enfermedades (Choi et al., 2018).

4.6.2. Antibióticos como tratamiento

Cierto tipo de antibióticos también pueden actuar positivamente sobre la microbiota intestinal, proporcionando un efecto denominado “eubiótico”, basado en el aumento de bacterias beneficiosas. Esto quiere decir que los antibióticos no solo pueden actuar negativamente sobre la flora intestinal, sino que usados correctamente podrían beneficiar nuestra salud y cambiar la naturaleza de varios entornos microbióticos, actuando contra enfermedades como el SII, el EII, trastornos metabólicos o enfermedades hepáticas (Modi et al., 2014).

La manipulación terapéutica del microbioma, por lo tanto, también se podría lograr mediante el uso de ciertos antibióticos, cada uno de los cuales producen diferentes cambios sobre el microbioma. Por ejemplo el metronidazol es un antibiótico y antiparasitario del grupo de los nitroimidazoles que se usa comúnmente para trastornos gastrointestinales tanto agudos como crónicos en animales pequeños. Estudios en perros sin patologías demostraron que el metronidazol producía una disminución de la diversidad bacteriana fecal, pero que a su vez aumentaba las proporciones de ciertas bacterias supuestamente beneficiosas como *Bifidobacterium*. En el caso de los humanos, el metronidazol se asoció con una remisión de pacientes que sufrían la Enfermedad de Crohn.

En el caso de la tilosina, un antibiótico macrólido usado en perros generalmente para el tratamiento de las enteropatías crónicas, concretamente una variante de la diarrea sensible a antibióticos, denominada como diarrea sensible a tilosina o TRD, diferentes estudios evaluaron el efecto de la ésta sobre la flora intestinal de dichos perros, revelando el hecho de que la tilosina disminuía la diversidad bacteriana yeyunal pero aumentaba considerablemente la proporción de otra especie beneficiosa como es *Enterococcus*. Curiosamente, fue también evidente el crecimiento de *C. perfringens*, *E. coli* y *Pasteurella*, bacterias potencialmente patógenas que a pesar de aumentar proporcionalmente no hicieron que ningún huésped desarrollara nuevos signos clínicos de enfermedad gastrointestinal. De hecho, los signos clínicos provenientes del padecimiento de TRD en perros, son resueltos en los primeros tres primeros días de tratamiento con este antibiótico.

Otro caso es el de la rifaximina, un antibiótico semisintético derivado de la rifampicina, que tiene una actividad de amplio espectro y una mínima absorción sistémica. En estudios con perros este antibiótico mejoró significativamente los signos clínicos de la EII, lo que al igual que se ha comentado con los antibióticos anteriores, sugiere un cambio en cepas de la microbiota intestinal, aumentando cepas beneficiosas y/o disminuyendo proporciones de cepas patógenas.

Como estos, muchos otros antibióticos han demostrado tener una eficacia significativa en trastornos gastrointestinales gracias al cambio que efectúan sobre la flora intestinal bacteriana, lo que sugiere un posible tratamiento para dichas enfermedades y evidencian la importancia de una microbiota “sana” en trastornos de salud. Son muchos los investigadores implicados en estudios similares, haciendo que cada vez haya más resultados que sugieren a la microbiota como la diana clave, tanto en la enfermedad como en su tratamiento (Walker and Lawley, 2013) (Modi et al., 2014).

4.6.3. Pre y probióticos contra la disbiosis

4.6.3.1. Prebióticos

Otro de los tratamientos más estudiados contra la disbiosis son los llamados prebióticos. Éstos se componen de ingredientes fermentados selectivamente, los cuales activan microbios específicos que se suelen encontrar en la microbiota intestinal humana, como son *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, beneficiando así, tanto a los individuos sanos como a aquellos con enfermedades gastrointestinales. Normalmente estos prebióticos están compuestos de inulina, polisacáridos no almidonados encontrados en algunos granos de cereales, disacáridos como lactulosa, algas, galactooligosacáridos y polisacáridos como fructooligosacáridos (Choi et al., 2018).

A pesar de no existir un gran número de estudios, existen resultados que sugieren que la suplementación prebiótica tiene beneficios potenciales. Esto se debe a la adición de polisacáridos derivados de plantas, lo cual va dirigido expresamente a la modificación del microbioma intestinal. Concretamente, al ser fermentados por bacterias del tracto gastrointestinal genera productos como los SCFA que proporcionan nutrientes que son esenciales para el epitelio entérico. Además, estos inducen linfocitos T_{reg} que mantiene un medio antiinflamatorio, disminuye el pH, el cual al acidificarse evita el crecimiento de patógenos en esta zona, protegen el epitelio intestinal aumentando la capa de moco, aumentan el número de células epiteliales y previenen la adherencia de cepas patógenas a células epiteliales. De hecho, algunos estudios han revelado que el uso de prebióticos da lugar al aumento de

Bifidobacterium, citoquinas antiinflamatorias y a la disminución de citoquinas proinflamatorias, lo que puede llevar a una reducción de la inflamación sistémica, sobretodo en personas de edad avanzada (Walker and Lawley, 2013) (Choi et al., 2018).

Todos estos datos llevan a concluir que la administración de prebióticos podría jugar un papel fundamental en los posibles tratamientos y prevención de la disbiosis intestinal. Aun así, se necesitan más estudios que determinen con exactitud los mecanismos y la seguridad de este tratamiento.

4.6.3.2. Probióticos

Los probióticos son definidos como organismos vivos ventajosos que pueden ser administrados a un individuo con el fin de obtener una microbiota diversificada y equilibrada, obteniendo con ello un intestino sano. Los organismos probióticos más usados incluyen fundamentalmente tanto *Lactobacillus* como *Bifidobacterium*, además de otros adicionales como *Bacillus*, *Streptococcus* y alguna levadura como es *Saccharomyces boulardii* (Walker and Lawley, 2013) (Choi et al., 2018).

Actualmente, los probióticos son usados para mejorar o restaurar la disbiosis, las enfermedades del tracto gastrointestinal y síntomas que se ven relacionados con la toma de antibióticos. Estos beneficios se deben a que ejercen diversas acciones como son: la reducción de la permeabilidad intestinal gracias al incremento provocado de proteínas de la unión estrecha, el aumento de la secreción de mucina por las células calciformes y de defensinas evitando así la colonización de patógenos, la producción de SCFA, la disminución del pH luminal, la estimulación para la secreción de IgA y la mejora de las respuestas de las células inmunitarias, aumentando la tolerancia frente a los comensales y manteniendo la suficiente protección contra los posibles patógenos.

Los probióticos han mostrado efectos beneficiosos sobre el individuo sin cambiar la microbiota intestinal de forma permanente. De hecho, diversos estudios han demostrado cómo algunos de los filos de bacterias proporcionados por estos probióticos han conferido una protección al individuo contra ciertos microorganismos patógenos. Por ejemplo, la subespecie de *Bifidobacterium*, *Bifidobacterium longum*, demostró proteger al huésped de la infección enteropatógena producida por *E. coli* O157 que se indujo en ratones. Además de muchos otros, se ha investigado a gran escala una mezcla probiótica de determinadas bacterias liofilizadas de los filos *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus*, denominada VSL#3, la cual mostró tasas de remisión más altas que un placebo, en humanos que padecían de colitis ulcerosa, así como un menor porcentaje de recaída (Walker and Lawley, 2013).

Este y muchos otros estudios prueban cómo los probióticos muestran una eficacia significativa en el tratamiento de diversas patologías gastrointestinales e incluso en su erradicación. Por tanto, la intervención probiótica a día de hoy sigue siendo prometedora, teniendo en cuenta la relación de nuestra microbiota con las patologías que puede llevar consigo su desregulación. Esto lleva a pensar que estos tratamientos podrían en un futuro, ser utilizados para tratar otras enfermedades ligadas a alteraciones de la microbiota, como son las enfermedades neurodegenerativas, como la demencia o la EA, lo que podría suponer prometedores avances en el mundo de la ciencia y la salud, incluso en el aumento de la esperanza de vida que se da en la actualidad.

4.6.4. Trasplante de microbiota fecal (FMT)

Fue la necesidad de desarrollar terapias capaces de inhibir el desarrollo de la neurodegeneración junto con las enfermedades que esta lleva consigo y la relación actual que se le ha dado con la flora intestinal, lo que despertó especial interés en los investigadores de recurrir a antiguos métodos relacionados con la microbiota, como su trasplante directo de personas sanas a enfermos (Choi et al., 2018).

La FMT es una técnica que consiste en la transmisión de parte de la microbiota fecal de un individuo donante sano a un individuo receptor con alguna patología, normalmente intestinal. La microbiota fecal proveniente del donante puede ser separada de las heces y crioconservarse para así permanecer almacenada. Para proceder al trasplante de la microbiota sana almacenada se pueden recurrir a varias técnicas, como el enema, administración nasogástrica, nasoduodenal, colonoscópica o la administración oral.

Al llevar a cabo la FMT se normaliza la colonización y la acción de la microbiota intestinal, lo que hace que las comunidades intestinales que se han restaurado puedan suprimir ciertos patógenos por varias vías, como con la activación del sistema inmunitario y la síntesis de metabolitos específicos. Aún no está claro de qué microorganismos transferentes provienen los beneficios atribuidos a este trasplante, puesto que dicha microbiota está compuesta de proteínas, virus, vitaminas, ácidos biliares, SCFA y muchas otras sustancias, aún no identificadas que podrían ser responsables de los efectos dados tras la FMT.

Fue en el tratamiento para la infección por *Clostridium difficile*, cuando la FMT fue considerada por primera vez como nuevo tratamiento en fase de investigación, concretamente por la FDA (*Food and Drug Administration*) de EE.UU. Los pacientes con infección por *C. difficile* (RCDI) normalmente presentan niveles reducidos tanto de *Bacteroidetes* como de *Firmicutes* en la microbiota fecal, niveles que tras la FMT mejoraron y concretamente, supuso una tasa de

curación aproximadamente del 90% de estos. De hecho, pacientes que padecían de RCDI después de la FMT, mostraron el microbioma fecal del individuo donante hasta 24 semanas después de la transferencia. Además no solo consta la mejoría de la RCDI tras la FMT, sino que también hay informes sobre mejoras en pacientes con EII, distonía mioclónica y colitis ulcerativa refractaria.

Todos estos resultados llevan a la conclusión de que la FMT podría ser un tratamiento eficaz para la diarrea asociada con *Clostridium*, tanto en humanos como en animales, aunque todavía esté en estudio la eficacia con respecto a otras enfermedades sistémicas asociadas a disbiosis o la EII. A pesar de su eficacia frente a *Clostridium*, la FMT todavía se encuentra en estado de prueba puesto que no se han mostrado los suficientes datos con respecto a su seguridad, sus indicaciones y su eficacia definitiva con respecto a otras patologías, además del hecho de buscar una forma adecuada de encontrar a los donantes apropiados para ejercer como tal, así como de la preparación de las muestras. Dada esta incertidumbre los autores aún no recomiendan la FMT para otras patologías que no sean infección por *Clostridium* y otras enteropatías que no responden a terapias estándares, continuando así el estudio de este antiguo, pero innovador tratamiento (Walker and Lawley, 2013) (Choi et al., 2018)

4.6.5. Parásitos contra la disbiosis

Nuevos estudios experimentales hablan de la utilización de parásitos intestinales con la finalidad de prevenir ciertas especies de microorganismos de la microbiota, los cuales, en altos niveles llevan a producir una inflamación intestinal crónica, relacionadas con una posterior patología asociada como hemos mencionado con anterioridad.

En este sentido se ha observado un vínculo positivo parasito-microbiota, concretamente se muestra que la infección por nematodos como *Heligmosmoides polygyrus* es capaz de prevenir el crecimiento del microorganismo intestinal *Bacteriodes vulgatus*, ejerciendo una protección frente a la inflamación intestinal producida por este microorganismo en elevadas proporciones, mediante la restauración del número de células calciformes en ciertos tipos de ratones (Ramanan et al., 2016). Según el estudio, la prevención de niveles altos de *B.vulgatus* mediada por helmintos viene dada por la respuesta inmune de tipo 2, la cual lleva a la expansión de ciertos tipos de bacterias intestinales, las *Clostridiales*. Esto lleva a pensar que las propiedades terapéuticas de estos nematodos se asocian de alguna forma con la capacidad que poseen de promover la riqueza, restaurar y mantener la microbiota intestinal. De hecho, estos parásitos acaban dando lugar a un ecosistema complejo donde una alteración de algún componente lleva a una respuesta contraria en otras, pudiendo así regular el aumento de ciertas bacterias potencialmente patógenas.

Aun siguiendo en pleno estudio, se dan especulaciones de un posible futuro en el que ciertos parásitos ejercerían como tratamiento contra las disbiosis intestinales, no sin olvidar el origen de estos seres, los cuales no son organismos simbióticos de nuestro cuerpo, lo que quiere decir que a la larga si estos no se eliminaran, podrían ejercer otros daños para nuestra salud a los cuales nos veríamos enfrentados

5. CONCLUSIONES

Gran variedad de estudios demuestran que la microbiota juega un papel esencial en la salud de los mamíferos, participando tanto en procesos fisiológicos vitales como en el mismo desarrollo del huésped. Las disbiosis y otras anomalías intestinales se han asociado con una amplia variedad de enfermedades gastrointestinales y sistémicas, lo que lleva a pensar en el estudio del microbioma, así como en sus variantes ambientales, como un objetivo etiológico y terapéutico viable de ciertas patologías. Se ha mostrado cómo factores comunes como la edad, la dieta o simplemente los diferentes estilos de vida, pueden influir en nuestro microbioma, lo que podría suponer una información esencial en la prevención de ciertos microbiomas potencialmente patógenos sin necesidad de tratamiento.

Los resultados sugieren relaciones entre enfermedades sin etiología específica, como son algunas enfermedades degenerativas con una cierta desregulación temporal del microbioma, y se han aportado evidencias de la implicación de ciertos microorganismos intestinales en los posibles inicios de estas patologías. Así como enfermedades relacionadas, también se han puesto de manifiesto posibles tratamientos orientados a la diversificación y estabilidad de la flora intestinal, como la FMT, pre y probióticos, algunos helmintos y ciertos antibióticos, que han supuesto mejoras en ciertos aspectos de la microbiota intestinal y con ello, beneficios asociados tanto gastrointestinales, como sistémicos. Además del uso de estos tratamientos, se puede concluir, que un estilo de vida saludable, como la ingesta de una dieta rica en fibra y carbohidratos no digeribles pueden reducir la necesidad de atender patologías causadas por cierto tipo de microbioma, llegando a la conclusión de que manteniendo una microbiota intestinal saludable podremos disminuir la incidencia tanto de enfermedad, como aumentar la longevidad. Aun así, son muchas las preguntas sin respuesta en el prometedor campo de la flora intestinal, lo que lleva a basar los futuros estudios orientados en este campo en la prevención, tratamiento y erradicación de multitud de patologías relacionadas, debiendo así apuntar las futuras investigaciones concretamente en los mecanismos de interacción entre dicha microbiota y el huésped, su maduración e impacto durante el desarrollo del individuo o el impacto producido por sus alteraciones, para encontrar el papel fundamental que cumple en la patogénesis de ciertas enfermedades.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Barko PC, McMichael MA, Swanson KS, Williams DA. The Gastrointestinal Microbiome: A Review. *J Vet Intern Med* 2018; 32(1): 9–25.
2. Becattini S, Taur Y, Pamer EG. Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease. *Trends Mol Med* 2016; 22(6): 458–78.
3. Choi J, Hur T-Y, Hong Y. Influence of Altered Gut Microbiota Composition on Aging and Aging-Related Diseases. *J Lifestyle Med* 2018; 8(1): 1–7.
4. Diehl GE, Longman RS, Zhang JX, Breart B, Galan C, Cuesta A, et al. Microbiota restricts trafficking of bacteria to mesenteric lymph nodes by CX3CR1^{hi} cells. *Nature* 2013; 494(7435): 116–20.
5. Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, Keilbaugh SA, Hamady M, Chen Y-Y, et al. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology* 2009; 137(5): 1716-24.e1-2.
6. Ianiro G, Tilg H, Gasbarrini A. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: Between good and evil. *Gut* 2016; 65(11): 1906–15.
7. Jiang C, Li G, Huang P, Liu Z, Zhao B. The Gut Microbiota and Alzheimer’s Disease. *J Alzheimer’s Dis* 2017; 58(1): 1–15.
8. Kamada N, Seo SU, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2013; 13(5): 321–35.
9. Klose CSN, Artis D. Innate lymphoid cells as regulators of immunity, inflammation and tissue homeostasis. *Nat Immunol* 2016; 17(7): 765–74.
10. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(31): 11070–5.
11. Liang H, Wang H, Wang S, Francis R, Paxinos G, Huang X. 3D imaging of PSD-95 in the mouse brain using the advanced CUBIC method. *Mol Brain* 2018; 11(1).
12. Mabbott NA, Donaldson DS, Ohno H, Williams IR, Mahajan A. Microfold (M) cells: Important immunosurveillance posts in the intestinal epithelium. *Mucosal Immunol* 2013; 6(4): 666–77.
13. Macpherson AJ, Geuking MB, Slack E, Hapfelmeier S, McCoy KD. The habitat, double life, citizenship, and forgetfulness of IgA. *Immunol Rev* 2012; 245(1): 132–46.
14. Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, Kranich J, Sierro F, Di Yu, et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature* 2009; 461(7268): 1282–6.
15. Modi SR, Collins JJ, Relman DA. Antibiotics and the gut microbiota. *J Clin Invest* 2014; 124(10): 4212–8.
16. Moresco EMY, LaVine D, Beutler B. Toll-like receptors. *Curr Biol* 2011; 21(13):

- R488–93.
17. Moschen AR, Wieser V, Tilg H. Dietary factors: Major regulators of the Gut's microbiota. *Gut Liver* 2012; 6(4): 411–6.
 18. Mowat AM, Agace WW. Regional specialization within the intestinal immune system. *Nat Rev Immunol* 2014; 14(10): 667–85.
 19. Mulak A, Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21(37): 10609–20.
 20. Olszak T, An D, Zeissig S, Vera MP, Richter J, Franke A, et al. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. *Science* 2012; 336(6080): 489–93.
 21. Pabst O, Herbrand H, Friedrichsen M, Velaga S, Dorsch M, Berhardt G, et al. Adaptation of Solitary Intestinal Lymphoid Tissue in Response to Microbiota and Chemokine Receptor CCR7 Signaling. *J Immunol* 2006; 177(10): 6824–32.
 22. Pendyala S, Walker JM, Holt PR. A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. *Gastroenterology* 2012; 142(5).
 23. Pulendran B, Kumar P, Cutler CW, Mohamadzadeh M, Van Dyke T, Banchereau J. Lipopolysaccharides from distinct pathogens induce different classes of immune responses in vivo. *J Immunol* 2001; 167(9): 5067–76.
 24. Ramanan D, Bowcutt R, Lee SC, Tang MS, Kurtz ZD, Ding Y, et al. Helminth infection promotes colonization resistance via type 2 immunity. *Science* 2016; 352(6285): 608–12.
 25. La Rosa PS, Warner BB, Zhou Y, Weinstock GM, Sodergren E, Hall-Moore CM, et al. Patterned progression of bacterial populations in the premature infant gut. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111(34): 12522–7.
 26. Shreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31(1): 69–75.
 27. Sochocka M, Donskow-Lysoniewska K, Diniz BS, Kurpas D, Brzozowska E, Leszek J. The Gut Microbiome Alterations and Inflammation-Driven Pathogenesis of Alzheimer's Disease—a Critical Review. *Mol Neurobiol* 2019; 56(3): 1841–51.
 28. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(43): 16731–6.
 29. Stěpánková R, Kovářů F, Kruml J. Lymphatic tissue of the intestinal tract of germfree and conventional rabbits. *Folia Microbiol (Praha)* 1980; 25(6): 491–5.
 30. Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers* 2017; 5(4).

31. Tang AT, Choi JP, Kotzin JJ, Yang Y, Hong CC, Hobson N, et al. Endothelial TLR4 and the microbiome drive cerebral cavernous malformations. *Nature* 2017; 545(7654): 305–10.
 32. Tong M, Li X, Parfrey LW, Roth B, Ippoliti A, Wei B, et al. A modular organization of the human intestinal mucosal microbiota and its association with inflammatory bowel disease. *PLoS One* 2013; 8(11).
 33. 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.
 34. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JI. The effect of diet on the human gut microbiome: A metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med* 2009; 1(6).
 35. Walker AW, Lawley TD. Therapeutic modulation of intestinal dysbiosis. *Pharmacol Res* 2013; 69(1): 75–86.
 36. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011; 472(7341): 57–65.
 37. Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC, et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(10): 3698–703.
 38. Wrzosek L, Miquel S, Noordine ML, Bouet S, Chevalier-Curt MJ, Robert V, et al. *Bacteroides thetaiotaomicron* and *Faecalibacterium prausnitzii* influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent. *BMC Biol* 2013; 11.
 39. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 334(6052): 105–8.
 40. Yazdani R, Sharifi M, Shirvan AS, Azizi G, Ganjalikhani-Hakemi M. Characteristics of innate lymphoid cells (ILCs) and their role in immunological disorders. *Cell Immunol* 2015; 298(1–2): 66–76.
 41. Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16(1): 35–56.
-