

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Grado en Farmacia



MICROBIOTA INTESTINAL: UN ÓRGANO DESCONOCIDO.

Autor: Omar Benlarbi-Delaï Díaz

Villaviciosa de Odón, junio 2021

AGRADECIMIENTOS

Ante todo, quiero agradecer al cuerpo docente que me ha seguido en la Universidad Europea de Madrid, la confianza que me ha prestado y sus ánimos a lo largo de mi carrera de Farmacia y Biotecnología. Por hablar varios idiomas, y habiendo estudiado en francés hasta el bachillerato, tuve que esforzarme desde el principio en adquirir el castellano científico, pero con la ayuda de mis estupendos profesores, me di cuenta de que año tras año iba alcanzando mi meta con toda satisfacción.

Deseo dar las gracias especialmente a mi tutora de trabajo de fin de grado, la profesora doña María Josefa Gutiérrez, por sus valiosos consejos y su orientación sobre puntos esenciales de mi investigación. Ha sabido ser franca conmigo y he aprendido a dejar de lado mi susceptibilidad para centrarme en mi objetivo. Ha sabido empujarme y darme aliento para entregar lo mejor de mí mismo, entre medio de exámenes y trabajos del doble grado, y de las cuantiosas horas de prácticas en farmacia.

Aprovecho la ocasión para también dar las gracias a mi tutor de prácticas en farmacia, el señor don Javier Calero Vázquez, por sus valiosos consejos en tanto que profesional, por su ayuda a la hora de elegir y preparar el tema de este trabajo, por su comprensión en la reorganización de mis horarios de prácticas para darme tiempo de asistir a clase, entrevistarme con mi tutora de trabajo, y centrarme en este Trabajo de fin de grado tan importante en mi carrera.

Han sido cinco años mágicos los pasados en la Universidad Europea de Madrid, que nunca olvidaré, porque me han permitido alcanzar mi sueño: ser capaz de ayudar y aportar alivio a las personas que sufren patologías, gracias a un valioso conocimiento científico adquirido con empeño y gran compromiso.

Por último, me queda agradecer a mi padre su sacrificio y esfuerzo económico para darme la oportunidad de seguir unos estudios tan reputados, y sobre todo por creer en mí.

ÍNDICE

RESUMEN	4
1. INTRODUCCIÓN.....	5
2. OBJETIVOS.....	8
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	9
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	10
4.1. Las funciones de la microbiota intestinal.....	10
4.1.1. Digestión y metabolismo.....	10
4.1.2. Maduración y regulación de la función de barrera y del sistema inmunitario	16
4.1.3. Regulación de las funciones del sistema nervioso central.....	21
4.2. Relación entre disbiosis y enfermedades metabólicas e inflamatorias	24
4.2.1. Enfermedad metabólica: Diabetes Mellitus 2.....	24
4.2.2. Enfermedad inflamatoria: Enfermedad de Crohn.....	26
CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFÍA.....	29

RESUMEN

La microbiota intestinal es considerada como un órgano multifuncional, debido al gran número y a la diversidad de bacterias que la constituyen, y también por la multitud de funciones que desempeña dentro del cuerpo humano. Por ello, el objetivo de este trabajo de revisión bibliográfica descriptiva consiste en definir y revisar las funciones metabólica y digestiva de la microbiota intestinal, así como la implicación de ésta en la maduración y la regulación de la función de barrera intestinal y del sistema inmunitario, y además su papel de regulación en las funciones del sistema nervioso central. Por otro lado, este trabajo consiste en describir cómo incide la disbiosis de la microbiota intestinal sobre enfermedades metabólicas y enfermedades inflamatorias. Se puede concluir que la microbiota intestinal desempeña un papel relevante en el estado de salud-enfermedad del hospedador, aportando su contribución en la función protectora de la barrera intestinal, y también modulando el sistema inmune y las funciones del sistema nervioso central. Y por último, queda por destacar que la disbiosis bacteriana tiene una relación directa con la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad de Crohn.

Palabras clave: microbiota intestinal, metabolismo, AGCC, sistema inmune, neurotransmisores, disbiosis, diabetes tipo 2, enfermedad de Crohn.

The intestinal microbiota is considered a multifunctional organ, due to the large number and diversity of bacteria that composes it, and also because of the multitude of functions it performs within the human body. Therefore, the aim of this descriptive literature review is to define and review the metabolic and digestive functions of the intestinal microbiota, as well as its involvement in the maturation and regulation of the intestinal barrier function and the immune system, and also its regulatory role in the functions of the central nervous system. On the other hand, this work consists of describing how the dysbiosis of the intestinal microbiota affects metabolic diseases and inflammatory diseases. It can be concluded that the intestinal microbiota plays a relevant role in the health-disease state of the host, contributing to the protective function of the intestinal barrier, and also modulating the immune system and the functions of the central nervous system. And finally, it remains to highlight that bacterial dysbiosis has a direct relationship with type 2 diabetes mellitus and Crohn's disease.

Key words: intestinal microbiota, metabolism, SCFA, immune system, neurotransmitters, dysbiosis, type 2 diabetes, Crohn's disease.

1. INTRODUCCIÓN

Desde hace millones de años, las bacterias y el hombre mantienen una relación simbiótica estable desde un punto de vista evolucionista. Esta estabilidad se debe al mutualismo, es decir a la ganancia mutua de beneficios entre ambos organismos, pero también al comensalismo donde sólo uno de los dos organismos saca beneficios del otro (1). En base a estas relaciones simbióticas, habita en nuestro cuerpo una comunidad de microorganismos metabólicamente activos que contribuye en varias funciones fisiológicas, inmunológicas y homeostáticas esenciales para el mantenimiento de nuestra salud, la cual se la llama microbiota. La microbiota representa hasta 10 veces el número total de células que forman el cuerpo humano y está constituida principalmente por bacterias, hongos, arqueas, virus y parásitos que residen en la superficie externa e interna del cuerpo humano, en la piel y las mucosas (2).

Dentro de esta diversa comunidad de microorganismos, la más importante es la microbiota intestinal (MI), ésta se localiza en el tracto gastro-intestinal (TGI) considerado como la mucosa más grande del cuerpo humano con sus 250 m² de superficie. Por tanto, el TGI representa la interfaz más importante entre el hospedador, la microbiota intestinal, los antígenos y los factores ambientales (3). Del estómago al colon, la diversidad y abundancia de la MI aumenta proporcionalmente. Se estima que el 90% de la microbiota intestinal se compone de los filos *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, mientras que los 10% restantes son bacterias pertenecientes a los filos *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* y *Verrucomicrobia* (2).

Gracias a los recientes avances científicos, particularmente a la secuenciación masiva de alto rendimiento, llamada NGS (*Next Generation Sequencing*), hoy en día se puede analizar la MI de manera cualitativa y cuantitativa para identificar los filos bacterianos relacionados con enfermedades. Esta técnica tiene una gran ventaja frente a otras más antiguas, ya que permite la identificación de bacterias no cultivables. En efecto, encontrar los requerimientos nutricionales adecuados de cada comunidad bacteriana para poder cultivarlas posteriormente era una gran limitación en el pasado. De la secuenciación masiva surgieron dos nuevas áreas de estudio: la metagenómica y la transcriptómica (4).

La metagenómica se define como el estudio del conjunto de genes que constituyen un determinado nicho ecológico. En nuestro caso, permite un análisis genético de la MI. El estudio metagenómico se basa, entre otros, en la secuenciación génica de la subunidad 16S del RNA ribosómico. Este marcador taxonómico, descubierto por Carl Woese en 1970 (5), es un cronómetro molecular ampliamente usado en estudios filogénicos y taxonómicos bacterianos. En efecto, el 16S RNA ribosómico está presente en todos los organismos, cumple siempre la misma función y contiene secuencias conservadas y variables. Por tanto, cuando se procede al alineamiento de secuencias por herramientas bioinformáticas, las diferencias entre las regiones conservadas y variables permiten establecer un perfil taxonómico preciso del organismo estudiado (4).

Por otro lado, existe también lo que llamamos la transcriptómica. Esta “ómica” se define como el estudio del conjunto de RNA codificante y no codificante presente en una célula, tejido u órgano en un momento dado, bajo condiciones determinadas. Esta técnica permite analizar la expresión génica de la microbiota intestinal y de esta manera nos proporciona informaciones funcionales y metabólicas sobre las bacterias intestinales (6).

Otra aportación es el proyecto metagenómico MetaHIT, apoyado por The International Human Microbiome Consortium y financiado por la UE. Tiene como principales objetivos caracterizar la variabilidad de la MI y relacionar enfermedades con esta microbiota. Además, ha permitido determinar una relación entre la MI y enfermedades metabólicas (diabetes mellitus 2 y obesidad) e inflamatorias intestinales (7). Asimismo, ha permitido clasificar la MI en tres grupos diferentes según la abundancia predominante de tres géneros relacionados a patrones dietéticos. Esta clasificación es independiente de la edad, sexo, peso o procedencia del individuo. El enterotipo 1 se refiere a la abundancia del género *Bacteroides* asociada a una dieta mayoritariamente proteica y grasa. El enterotipo 2 se asocia al género *Prevotella* que se relaciona con una dieta rica en hidratos de carbonos simples o complejos (fibras). Por fin, el enterotipo 3 hace referencia a los *Ruminococcus* (8).

Dado las particularidades individuales y temporales de este ecosistema, es muy difícil establecer parámetros para definir una microbiota “normal”, aunque se considera que es más saludable cuanto mayor sea su diversidad y equilibrio entre las especies.

La MI es una población dinámica que se forma inmediatamente tras el parto, por mecanismos de transmisión madre-recién nacido pocos conocidos. Al nacer, el recién nacido tiene una MI poco diversa, la cual se compone principalmente de las bacterias *Actinobacterias* y *Proteobacterias*. Luego, empieza a diversificarse adoptando el perfil bacteriano predominante: *Firmicutes* y *Bacteroidetes*. A los 3 años de vida, la MI se estabiliza y se parece a la de las personas adultas (9). Este ecosistema bacteriano puede verse afectado por varios factores que pueden alterar su composición y diversidad. Por una parte, existen factores intrínsecos como la dotación genética, el sexo y la edad del hospedador. Se vio en un experimento que dos gemelos que no vivían juntos tenían un perfil microbiano más semejante que dos personas que vivían juntas (10). Por otra parte, factores extrínsecos tales como la higienización ambiental, el uso de antibióticos, la dieta, el deporte, el estrés y el modo de parto pueden también alterar a la MI (2). Por ejemplo, si el recién nacido nace por cesárea, éste tendrá un retraso en la colonización por bacterias saludables del género *Bacteroides* y esta ausencia se compensará por la colonización de bacterias anaerobias facultativas potencialmente patógenas, como las del género *Clostridium* (3).

Consideremos también la disbiosis intestinal que se define como el desequilibrio en la diversidad y composición del ecosistema bacteriano intestinal. La relación causa-efecto entre disbiosis y enfermedad no es aún clara, es decir que no se sabe si la enfermedad causa la disbiosis o viceversa. Sin embargo, se vio que la alteración en la diversidad microbiana tenía cierta implicación en patologías metabólicas (diabetes tipo 1 y 2, obesidad, dislipemias), inflamatorias (Síndrome del intestino irritable, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn) o neurológicas (autismo, Alzheimer, Parkinson). Estas evidencias proceden en su mayoría de experimentos realizados sobre ratones gnotobióticos de microbiota intestinal conocida y ratones “germ-free” que no tienen microbiota intestinal (11).

Las bacterias intestinales expulsadas en las heces presentan un riesgo de salud pública ya que contaminan el agua. De hecho, en el marco del desarrollo sostenible, se han propuesto dos marcadores de contaminación fecal humana: *Bifidobacterium adolescentis* y *Bifidobacterium dentium*, de manera a cuidar el medio ambiente (12).

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo consiste en explorar las diversas funciones de la microbiota intestinal, y describir la relación entre disbiosis y los estados patológicos.

Objetivos secundarios:

1. Definir las diferentes funciones de la microbiota intestinal en el organismo humano: digestión y metabolismo; maduración y regulación de la función de barrera y del sistema inmunitario; regulación de las funciones del sistema nervioso central.
2. Describir la relación entre disbiosis y enfermedades: enfermedades metabólicas e inflamatorias.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

La salud es un tema que se actualiza todos los días. Para abordar la gran variedad de artículos publicados diariamente, me he basado en técnicas específicas de investigación bibliográfica.

La primera consiste en formular claramente lo que busco mediante la estrategia PICO: P hace referencia a Paciente. Los pacientes son las personas a quien va dirigido mi trabajo y son de varios tipos. I se refiere a Intervención, es decir como los puedo ayudar. Por ejemplo, mediante tratamiento o encontrando la causa de la enfermedad. C corresponde a Comparador es decir a las alternativas a las que puedo referirme o comparar. Por fin R significa Resultados, trata de encontrar las soluciones terapéuticas de las intervenciones realizadas sobre los pacientes.

El segundo método consiste en traducir mi objetivo en palabras concretas, de manera a encontrar la mejor información en las bases de datos más relevantes. Para ello, he utilizado el vocabulario MeSH (Medical Subject Heading) que permite encontrar los artículos más relevantes en la base de datos Medline.

Este lenguaje se actualiza a diario y describe los artículos con la mayor precisión posible. Además, permite encontrar sinónimos y traducciones relacionados con mi terminología de investigación.

Entre varias bases de datos, he optado principalmente por Medline mediante los buscadores Medline complete proporcionado por la biblioteca Crai Dulce Chacon de la Universidad europea o Pubmed. La ventaja de Pubmed, es que permite filtrar la búsqueda y relacionar las palabras mediante operadores booleanos AND, NOT, OR.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Las funciones de la microbiota intestinal

La MI desempeña un papel vital para el hospedador, mediante diferentes funciones, de las cuales se pueden distinguir tres tipos principales de funciones fisiológicas: digestión y metabolismo; maduración y regulación de la función de barrera y del sistema inmunitario; regulación de las funciones del sistema nervioso central (13).

4.1.1. Digestión y metabolismo

La MI contribuye a la digestión y al metabolismo del ser humano, pero ante todo ¿qué significa realmente el metabolismo? Meta- significa cambio y movimiento, por lo que el término metabolismo es el conjunto de cambios y movimientos que sufren los alimentos una vez ingeridos, produciendo energía y permitiendo mantener la vida. Al entender cómo la microbiota intestinal interacciona con los alimentos, podríamos ampliar nuestros conocimientos en cuanto a cómo la dieta puede afectar al estado de salud-enfermedad del hospedador (14).

Cuando nos alimentamos, la mayoría de los alimentos son degradados por enzimas endógenas humanas. Los alimentos remanentes, que no se pueden degradar, llegan casi intactos al colon donde se encuentra la mayor parte de la MI. En la parte proximal del colon, se localiza la microbiota que lleva a cabo la fermentación sacarolítica, eligiendo preferiblemente a los hidratos de carbono como sustratos para producir sustancias precursoras y metabolitos bio-activos beneficiosos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y las vitaminas B y K. Hablaremos, por tanto, de “metabolismo saludable”(15).

Por otro lado, en la parte distal del colon, se realiza el “metabolismo perjudicial”. Se encuentra la microbiota realizadora de la fermentación proteolítica, utilizando esta vez proteínas como sustrato y produciendo compuestos nocivos tales como ácidos grasos de cadena ramificada (AGCR), amonio, derivados sulfurados, fenoles y óxido de trimetilamina (TMAO)(16).

Esos productos bacterianos, procedentes de la dieta, modulan tanto la homeostasis intestinal del hospedador como el metabolismo y nicho ecológico bacteriano. Por tanto,

la dieta es un factor clave en el mantenimiento y la regulación de la homeostasis intestinal ya que influye en la composición y diversidad microbiana.

Ácidos grasos de cadena corta

Las fibras alimentarias son hidratos de carbono complejos que se pueden dividir en dos grupos. Por un lado, se encuentran las fibras solubles tales como la pectina, las gomas o la hemi-celulosa procedentes principalmente de alimentos vegetales como la manzana o las zanahorias. Tienen la particularidad de absorber agua y de formar un gel protector en la mucosa gastro-intestinal. Además, al no ser digestibles, llegan intactas al colon distal. En esta porción del intestino se encuentran las bacterias productoras de AGCC, perteneciendo a los géneros *Faecalibacterium spp*, *Eubacterium spp*, *Ruminococcus spp*. Estas bacterias degradan específicamente las fibras solubles mediante fermentación y generan AGCC como el Butirato, el Propionato y el Acetato, así como el Ácido láctico. Por otro lado, existen también fibras, entre ellas la celulosa y la lignina, que se encuentran en los cereales integrales y las verduras. Al igual que las fibras solubles, éstas llegan intactas al colon y son degradadas por otras bacterias productoras de AGCC de los géneros *Clostridium spp*, *Lactobacillus spp*, *Bifidobacterium spp* (16,17).

Los AGCC son mediadores metabólicos, inflamatorios e inmunitarios, con la particularidad de ser absorbidos rápidamente y de permanecer en el cuerpo humano ya que solo se excretan al 5% por vía fecal.

En un estudio llevado a cabo sobre modelos animales de colitis y artritis, se ha observado que los AGCC son ligandos endógenos de los receptores GPR41 (receptor 41 acoplado a la proteína G) o FFAR3 (receptor 3 de ácidos grasos libres) y GPR43 (receptor 43 acoplado a la proteína G) o FFAR2 (receptor 2 de ácidos grasos libres).

Cuando los AGCC interactúan con los receptores FFAR2 expresados por los neutrófilos, inhiben la liberación de sustancias proinflamatorias y de citoquinas reclutadoras de células inmunes en el foco de inflamación, y por tanto inhiben la inflamación. Por otro lado, cuando los AGCC interactúan con los FFAR2 y FFAR3, estimulan la síntesis de GLP1 (*Glucagon Like Peptide 1*) por parte de las células entero-endocrinas y de esta manera aumentan la secreción de insulina en el torrente sanguíneo y regulan los niveles de glucosa (18).

El Butirato se asocia con procesos antiinflamatorios. Por una parte, inhibe la expresión de citoquinas proinflamatorias tales como IL-12 y TNF α inhibiendo por tanto la activación del factor de transcripción NF- κ B que juega un papel importante en la respuesta inflamatoria. Por otra parte, estimula la expresión de las chaperonas HSP (Proteína de choque térmico) 25 y 72 por parte de las células epiteliales intestinales. Las chaperonas, conocidas por su contribución en el plegamiento de proteínas, también modulan los procesos inflamatorios ya que disminuyen la expresión de citoquinas proinflamatorias inducidas por estrés infeccioso. Al opuesto, una dieta pobre en fibras o el tratamiento con antibióticos como el metronidazol, altera la composición del ecosistema bacteriano intestinal, particularmente el de las bacterias productoras de AGCC, y en consecuencia disminuye la expresión de las chaperonas 25 y 72 de las células epiteliales y aumenta los procesos inflamatorios (18).

Un estudio in vitro sobre células cancerosas del colon, ha demostrado que el Butirato y el Propionato permiten prevenir el cáncer colorrectal al inhibir enzimas represoras de la transcripción llamadas Histonas Deacetilasas (HDAC). En efecto, se produce una activación “rebote” de Histonas Acetiladas (HAC) específicas de las histonas H4, llevando a una fuerte expresión génica de factores apoptóticos y de factores inhibidores del crecimiento y diferenciación celular como p21 y CB1 (15).

Otras funciones que se pueden destacar de los AGCC son:

- Protectores de la integridad intestinal. Estimulan la producción de mucinas por parte de las células epiteliales intestinales, reforzando la densidad y viscosidad del moco. Aseguran la integridad de la pared intestinal induciendo la síntesis de proteínas de unión estrecha como la claudina, la ocludina y la zonulina (17,18). Acidifican el medio de manera a inhibir la colonización de bacterias patógenas y parásitas (17,18).
- Moduladores del sistema inmune. Estimulan la síntesis de IgA por parte de los linfocitos B (LB) y participan en la maduración y diferenciación de los linfocitos T colaboradores (LT CD4+). A este propósito, se ha advertido que tenían efecto antineoplásico y antialérgico (17,18).
- Hipocolesterolemiantes. Se ha demostrado en un estudio sobre células epiteliales intestinales Chaco-2/TC7 que los AGCC son capaces de reducir la síntesis de

colesterol endógeno reprimiendo la transcripción del gen HMG-CoA reductasa (17,18).

- Antioxidantes. Los AGCC disminuyen la formación de radicales libres (17,18).
- Fuentes de energía. Los AGCC aportan entre 60 y 70% del aporte energético total de las células intestinales (17,18).

Hay que destacar un ensayo clínico aleatorizado en el que se incluyeron personas obesas con una alimentación rica en fibras durante 2 años observándose una importante proporción de bacterias productoras de AGCC que no tenían al inicio del experimento. Por lo que una dieta rica en fibras está directamente relacionada con un aumento de bacterias saludables de los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes* productores de AGCC, más precisamente de los géneros *Bifidobacterium*, *Roseburia* y de la especie *Faecalibacterium prautznii*. Por otro lado, se ha notado una disminución de bacterias patógenas como *Escherichia coli* y *Salmonella spp.* (2,17)

Vitamina B y K

En el intestino delgado se absorben las vitaminas procedentes de la dieta, mientras que en el intestino grueso se encuentra la MI productora de vitaminas, las cuales pueden absorberse por el hospedador mediante transporte activo. Parte de esta microbiota, se compone de bacterias del género *Bacteroides spp* y tienen la particularidad de ser proto-tróficas vitamínicas, es decir que tienen la capacidad de sintetizar vitaminas de “novo” tal como las vitaminas B hidrosolubles, para su crecimiento. En oposición, dentro de esa microbiota, existen también bacterias del género *Faecalibacterium spp*. Este género es auxótrofo vitamínico, es decir que para poder sintetizar vitaminas esenciales para su proliferación, necesita sustancias específicas externas. Las vitaminas endógenas producidas por estas bacterias son importantes cofactores, esenciales para numerosas rutas metabólicas e inmunitarias del hospedador. Son capaces de sintetizar vitaminas liposolubles como la vitamina K2 pero también vitaminas hidrosolubles como las vitaminas B (ácido fólico, ácido pantoténico, biotina, niacina, cobalamina, piridoxina, riboflavina y tiamina) (17,19).

Ácidos grasos de cadena ramificada

La diversidad de la MI aumenta cuando se ingieren cantidades moderadas de proteínas, resultando benéfico para la salud. Sin embargo, una dieta con baja cantidad de fibras y alta cantidad de proteínas puede llevar a una predominancia de bacterias patógenas frente a las saludables productoras de AGCC. Se comprende, al observar que cuando las bacterias productoras de AGCC tienen escasa fuente de fibra, otras bacterias potencialmente patógenas como las del género *Clostridium*, usan fuentes de energía menos favorables para su proliferación tal como los aminoácidos procedentes de proteínas endógenas o de la dieta. Este cambio en la composición bacteriana contribuye a la disminución de la producción de AGCC y a un aumento de la fermentación proteolítica dando lugar a sustancias tóxicas como los AGCR (17). Son ácidos grasos saturados a los que se ha unido un metilo a la cadena de carbonos. Se componen principalmente de isobutirato, 2-metilbutirato y isovalerato. Proceden específicamente de la degradación de aminoácidos ramificados no polares tales como la valina, la leucina y la isoleucina. Los AGCR son compuestos perjudiciales para la salud porque están implicados en procesos de resistencia a la insulina y aumentan los niveles séricos de colesterol “malo” llamado LDL. En investigación clínica, los AGCR son considerados como biomarcadores de la fermentación proteolítica y de su consiguiente producción de compuestos tóxicos. Una dieta rica en fibra es capaz de revertir el balance y restaurar una microbiota saludables productoras de AGCC (15,20).

Óxido de trimetilamina

El óxido de trimetilamina (TMAO) es un metabolito derivado de la fermentación bacteriana intestinal que se presenta bajo la forma de una amina cuaternaria $(\text{CH}_3)_3\text{NO}$. Cuando ingerimos fuentes de colina y L-carnitina tales como la carne roja, los huevos o el pescado, estas dos moléculas sufren fermentación bacteriana en el intestino convirtiéndose en primer lugar en TMA (trimetilamina). Esta sustancia viaja a lo largo del sistema circulatorio hasta llegar al hígado, donde a su vez se convierte en TMAO mediante oxidación por FMO3 (flavinmonooxigenasa 3). El TMAO altera el transporte de LDL y la síntesis de ácidos biliares, y se asocia a enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis, las diabetes, la obesidad o cáncer colorrectal (21).

Hay que destacar el estudio de Yarong Liu y colaboradores, en el que concluyen que la MI tiene un papel en la síntesis de TMAO. En el primer estudio, se ha observado que los ratones “germ free” y los ratones bajo tratamiento antibiótico no tenían la capacidad de sintetizar el TMA. Al opuesto, en el segundo estudio con ratones gnotobióticos en los que se había trasplantados bacterias convertidoras de colina, fueron puestos de manifiesto los bajos niveles de colina sérica y alta concentración de TMA. Además, se identificaron varios géneros bacterianos responsables de la producción de TMA, tabla 1 (22).

Para finalizar este punto, otro experimento sobre atletas a los cuales se les añadieron 20g de proteínas animales en sus dietas, se vio una disminución drástica de bacterias saludables tales como las del orden *Lactobacillales*, del género *Roseburia* y de la especie *Bifidobacterium longum*. Por ello la síntesis de TMAO también influye en la diversidad del ecosistema bacteriano intestinal (2).

Tabla 1. Bacterias participantes en la formación de TMA, mediante colina. Datos extraídos y modificados de Liu y colaboradores 2020 (22).

Filo	Género	Especie
<i>Firmicutes</i>	<i>Anaerococcus</i>	<i>hydrogenalis</i>
	<i>Clostridium</i>	<i>asparagiforme</i>
	<i>Clostridium</i>	<i>hathewayi</i>
	<i>Clostridium</i>	<i>sporogenes</i>
<i>Proteobacteria</i>	<i>Edwardsiella</i>	<i>tarda</i>
	<i>Escherichia</i>	<i>fergusonii</i>
	<i>Proteus</i>	<i>penneri</i>
	<i>Providencia</i>	<i>rettgeri</i>

4.1.2. Maduración y regulación de la función de barrera y del sistema inmunitario

Unos estudios recientemente publicados, han mostrado que la MI no sólo desempeña un papel en el metabolismo de nutrientes, sino que también tiene un papel esencial en el desarrollo de la barrera intestinal y del sistema inmune. El TGI es una barrera física que se compone solamente de una monocapa epitelial columnar polarizada, que a su vez incluye varios tipos de células epiteliales intestinales (CEI) unidas por uniones intercelulares específicas. La estructura de esta barrera intestinal se puede apreciar en la figura 1. La barrera intestinal no es estática, sino que es dinámica y semipermeable, dejando pasar nutrientes y electrolitos e impide el paso de agentes ambientales (alérgenos, patógenos, contaminantes, etc). El TGI concentra aproximadamente el 70 % de los linfocitos totales, considerado como el órgano inmunitario más grande del cuerpo humano (23). Por tanto, las bacterias comensales intestinales junto con las células epiteliales e inmunitarias interactúan de forma coordinada y sincronizada de manera a mantener la homeostasis intestinal, generar respuestas inmunes adecuadas y adquirir tolerancia antigénica frente a los antígenos dietéticos y a las bacterias comensales. Un desequilibrio en el ecosistema bacteriano, conocido como disbiosis, podría alterar la capacidad protectora de la barrera intestinal y del sistema inmune, dejando lugar a la aparición de enfermedades inflamatorias y respuestas inmunes exageradas (13).

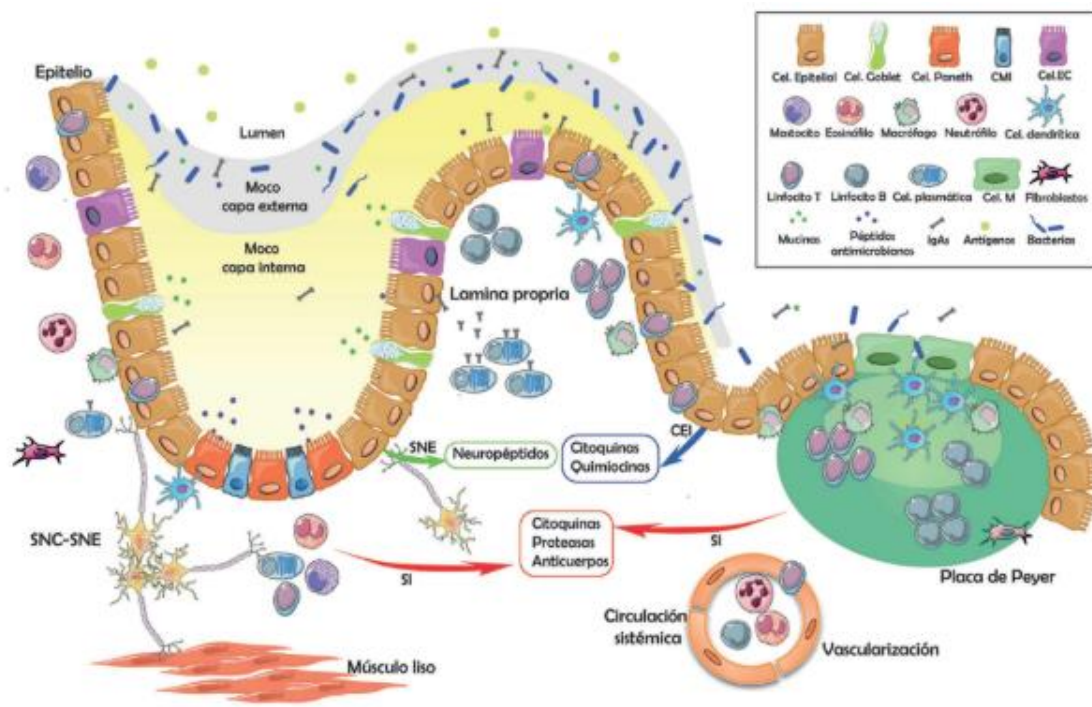


Figura 1. Anatomía y componentes de la barrera intestinal. Fuente Salvo-Romero y colaboradores 2015 (24).

Función barrera intestinal

Las CEI formadoras de la barrera intestinal limitan el contacto entre la MI y el endotelio intestinal. Se constituyen al 90 % de enterocitos, pero también incluyen células enteroendócrinas, células Goblet (caliciformes), células M y células Paneth. Los enterocitos y las células Paneth secretan sustancias antimicrobianas tales como las a-defensinas, lisozimas C, fosfolipasas, lectinas tipo C y la regeneración de la proteína 3-gamma derivada de los islotes, de modo a inhibir el crecimiento bacteriano descontrolado e inhibir el contacto bacterias-epitelio intestinal. Las células Goblet secretan mucinas en el lumen del intestino grueso de manera a formar dos capas de mocos, una interna llamada “no agitada” y una externa llamada “agitada”. La capa “agitada” neutraliza la mayor parte de las bacterias, lo que impide el paso de éstas al epitelio y permite excretarlas mediante las heces. Las células Goblet participan también en procesos inmunitarios adaptativos como la presentación antigénica. Efectivamente, éstas facilitan antígenos del lumen a células presentadoras de antígenos (CPA) como las células dendríticas CD13+, que posteriormente van a permitir la diferenciación de linfocitos en linfocitos T reguladores (LT reg), mediante la presentación antigénica. La MI afecta tanto a la producción de péptidos antimicrobianos de enterocitos y células Paneth (13) como la producción de mucinas por parte de las células Goblet. En un experimento in vivo, se inocularon ratones con bacterias productoras de AGCC: *Bacteroides thetaiotaomicron* y *Faecalibacterium prausnitzii*. Se observó un aumento de células caliciformes diferenciadas, así como un aumento de la producción de moco por parte de éstas. Por otro lado, experimentos in vitro demostraron que los AGCC tenían la capacidad de regular la expresión de los genes MUC-2 y MUC-3 codificantes de las mucinas y alterar por tanto su perfil de glicosilación, esencial para la viscosidad del moco (23).

La MI asegura la integridad de la barrera intestinal, mediante su función trófica, contribuyendo al crecimiento y renovación celular del epitelio intestinal y manteniendo las uniones intercelulares. Las uniones intercelulares se clasifican en tres grupos, dependiendo de su función. Las uniones estrechas son las uniones intercelulares que sellan las células epiteliales intestinales entre ellas, proporcionando a la barrera su propiedad semipermeable. De este modo, contribuyen al mantenimiento de la barrera intestinal y a la polaridad epitelial, mediante el control de la difusión iónica y del paso

de agentes externos desde el lumen. Las uniones estrechas se deben a 4 tipos de proteínas transmembrana: las ocludinas, las claudinas, las moléculas de adhesión (JAM) y las tricelulinas, las cuales son unidas a las zónulas ocludens, ellas mismas conectadas al citoesqueleto de actina (25).

El segundo tipo de unión, son las uniones de anclajes que permiten unir dos células adyacentes mediante sus citoesqueletos, formando un componente estructural rígido y dinámico. Dentro de las uniones de anclajes se encuentran las uniones adherentes y los desmosomas. Las uniones adherentes se forman mediante la unión de E-cadherina y de B-catenina, la cual conecta con el citoesqueleto mediante la α -catenina. Las uniones adherentes permiten regular y mantener las uniones estrechas, mediante interacciones entre receptores de adhesión transmembrana y proteínas reguladoras de actina como Rho, GTPasas y miosina, o factores de crecimiento como EGFR. Por otro lado, los desmosomas son uniones que se forman mediante la interacción entre la desmoplaquina de una célula y la desmocolina, y la desmogleína de otra, conectando de este modo los filamentos intermedios de ambas células. Este tipo de unión confiere a la barrera intestinal resistencia mecánica y morfología (24).

El último tipo de unión se trata de las uniones comunicantes (uniones GAP). Las uniones GAP se componen de 6 proteínas transmembrana que se denominan conexinas. Como su nombre lo indica, forman un canal de comunicación entre los citoplasmas de dos células adyacentes, donde ocurre el intercambio iónico y molecular. Además, las conexinas desempeñan un papel importante en el desarrollo y diferenciación celular del epitelio intestinal, contribuyendo al mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal (24).

Al tener la MI alterada, la integridad de la barrera intestinal puede verse afectada y la permeabilidad puede aumentar drásticamente, contribuyendo al paso de LPS (lipopolisacáridos) en la circulación sanguínea. Los LPS son endotoxinas presentes en la superficie de gramnegativos y su circulación en la sangre desencadenará una inflamación sistémica debido a la alta inmunogenicidad de este antígeno. (2,17)

Modulación del sistema inmune

La presencia de una microbiota bacteriana intestinal en los primeros años de vida es de importancia capital para el posterior desarrollo del sistema inmune innato y adaptativo. En efecto, ratones sin MI inicial presentaron luego un sistema inmune deficiente

traducido por una inmadurez linfática (ganglios linfáticos de tamaño reducido, Placa de Peyer reducido, bazo inmaduro), una disminución de la cantidad de linfocitos (LB, LT CD4+ y LT CD8+) y una disminución de anticuerpos (IgG y IgA). La disminución de LT reguladores CD4+CD25+Foxp3+ es de gran relevancia porque regula el proceso inflamatorio fisiológico, causa principal de las enfermedades inflamatorias intestinales (23).

El TGI es el órgano inmunitario más grande del cuerpo humano, contribuyendo a la inmunidad innata y adaptativa del hospedador. Por un lado, la inmunidad innata que representa la primera respuesta y defensa del cuerpo frente a patógenos, se caracteriza por el reconocimiento de agentes patógenos mediante receptores no específicos de reconocimiento de patógenos (PRR) tal como los receptores de tipo Toll (TLR). Estos receptores, perteneciendo a las células efectoras de la respuesta innata tales como los enterocitos, células Goblet, células Paneth, neutrófilos, macrófagos, mastocitos y eosinófilos, reconocen patrones comunes de patógenos como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y patrones moleculares asociados a daños (DAMP) en respuesta al daño celular (18). En las células Paneth se observó un aumento de la síntesis de AMP intracelular en respuesta a estímulos bacterianos, mediante los receptores TLR. Por otro lado, cuando la barrera intestinal está alterada, los enterocitos reconocen las bacterias por sus receptores TLR basolaterales y desencadenan la producción de factores proinflamatorios (NF- κ B), de citoquinas tóxicas y del consiguiente reclutamiento de células inmunitarias en el foco de lesión, lo que provoca un agravamiento del deterioro de la barrera intestinal. Dentro de estas células inmunitarias, se encuentran los macrófagos, los mastocitos y los eosinófilos. Estas células fagocitan las bacterias patógenas y producen mediadores tóxicos e inflamatorios tales como lisozimas, peroxidasas, así como histaminas, defensinas, radicales libres oxidantes y factores de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (26).

En la mayoría de los casos, la respuesta innata no es suficiente para contrarrestar a los patógenos. En este caso, la inmunidad adaptativa entra en juego. La inmunidad adaptativa se caracteriza por una memoria inmunológica, permitiendo al hospedador adquirir una tolerancia oral frente a las bacterias comensales. Por debajo del epitelio intestinal se encuentran la lámina propia y el tejido linfoide asociado al intestino

(GALT). Las células dendríticas, consideradas como células presentadoras de antígenos (CPA), reconocen y capturan los antígenos desde el lumen intestinal gracias a sus protuberancias, luego presentan los antígenos a los linfocitos B y T de las Placas de Peyers (PP), desencadenando respuestas inmunitarias adaptativas tales como la producción de IgA por parte de las células plasmáticas que van a neutralizar los antígenos intestinales y contribuir a su eliminación (27). Las células dendríticas, mediante la presentación antigénica, también contribuyen a la diferenciación de los linfocitos T en células efectoras o reguladoras dependiendo del estímulo (13). Littman et al descubrió que la MI produce compuestos como los AGCC que regulan el equilibrio entre los linfocitos reguladores antiinflamatorios LT CD4+CD25+Foxp3+, o simplemente LT reg Foxp3+ y los linfocitos efectores LTh17 productores de interleucinas proinflamatorias IL17. Por tanto, la alteración de la MI y la consiguiente disminución de LT reg con función antiinflamatoria lleva a procesos inflamatorios descontrolados a nivel intestinal. Por otra parte, las células M, perteneciendo a las PP, transportan los antígenos del lumen intestinal al tejido linfoide GALT, para desencadenar una respuesta inmunitaria adaptativa. Sin embargo, son también una puerta de acceso libre a las bacterias, responsable de respuestas inmunitarias e inflamatorias no deseables (23).

La composición de la MI también está implicada en el desarrollo del sistema inmune. Según estudios en ratones, se observó que bacterias filamentosas segmentadas (SFB) estimulaban la formación de LTh 17, como también la producción de interleucinas IL-17 y IL-22 (23). Estas dos citoquinas favorecen la protección y renovación epitelial intestinal, sin embargo, desempeñan a la vez un papel proinflamatorio. Según recientes estudios, esta doble función está involucrada en la aparición de enfermedades autoinmunes, inflamatorias o cancerosas (28). En otra observación se aprecia que bacterias como *Clostridium spp*, *Schaedler* y *Bacteroides fragilis* estimulan el reclutamiento de LT reguladores IL10+ en la parte colónica del TGI. Los LT reg IL10+ no expresan Foxp3+ pero inhiben, con la misma eficacia que los LT reg CD4+CD25+Foxp3+, la proliferación de los LT CD4+ (29).

Para finalizar, la MI también modula el sistema inmune mediante mecanismos epigenéticos. En efecto, los AGCC producidos por las bacterias inhiben las HDAC favoreciendo la síntesis de compuestos celulares antiinflamatorios y tolerantes.

La puesta en evidencia del papel epigenético de los AGCC se puede apreciar en el siguiente experimento. Se pusieron LT CD4+ inmaduros en presencia de Butirato. Se vio un aumento significativo de H3K27 acetilado al nivel del promotor Foxp3 y de los potenciadores CNS 1 y 3. En consecuencia, los LT CD4+ inmaduros se convirtieron en LT reg Foxp3+ funcionales. Estos linfocitos reguladores maduros tienen la propiedad de inhibir la proliferación de otros linfocitos T efectores, por tanto, desempeñan un papel central en la tolerancia inmunitaria y la respuesta antiinflamatoria (30).

Con lo expuesto anteriormente, queda claro que el sistema inmune local intestinal tiene influencia sobre el sistema inmune sistémico. Por lo que una disbiosis de la MI podría llevar a enfermedades autoinmunes e inflamatorias generalizadas.

4.1.3. Regulación de las funciones del sistema nervioso central

La MI no solo cumple funciones metabólicas e inmunitarias, sino que también desempeña un importante papel en la regulación de las funciones del sistema nervioso central (SNC). En los últimos años, los investigadores han hallado la existencia del eje cerebro-intestino, en el cual la MI comunica con el SNC, mediante el nervio vago, el sistema parasimpático y la producción o degradación bacteriana de neurotransmisores (NT). Últimamente, la disbiosis de la MI se ha relacionado con enfermedades del SNC tales como el autismo, la ansiedad, el Parkinson y la depresión (31). Las bacterias intestinales sintetizan y degradan tantos neurotransmisores que se le asignaron un campo de estudio propio, la endocrinología microbiana. De los varios NT que son capaces de modular, se encuentran la dopamina (DA), la norepinefrina, la serotonina y el GABA (ácido gamma-aminobutírico). Nos enfocaremos principalmente en la dopamina y el GABA (32).

Dopamina

La DA es el NT de la recompensa y de la adicción por defecto. Lo sintetizamos de manera endógena y cuando nos volvemos adicto a algo, en realidad nos volvemos adicto a la dopamina que se secreta en nuestro cerebro. Además, la DA desvela otras funciones ya que tiene una función a nivel entérico y también es precursora de la norepinefrina. Esta catecolamina también llamada noradrenalina (NA), desempeña un

papel central en el sistema nervioso simpático porque permite una respuesta rápida de lucha o huida frente a situaciones de peligro de muerte. Se ha observado recientemente que tiene también un papel cognitivo al nivel de la memoria y del aprendizaje (33).

Según recientes estudios in vitro, se ha visto que algunas bacterias patógenas como *E.coli O157:H7* entero-patógena, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Shigella sonnei*, y *Staphylococcus aureus* usan la DA y la NA como fuente de energía y de alimentación mediante la adquisición de ciertos iones. En efecto estas bacterias mostraron un crecimiento y una virulencia mayor comparado al grupo control, además forman un biofilm y un efecto sobre la motilidad intestinal (34). Por otro lado, bacterias de tipo *E. coli*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Bacillus subtilis*, y *Bacillus mycoides* son capaces de sintetizar DA y NA. En efecto, mostraron una cantidad elevada de NA en sus biomasas comprendida entre 0,45 y 2.13mM. Sin embargo, aún no se sabe perfectamente de qué manera las bacterias consiguen sintetizar DA.(35)

La MI es capaz de influir indirectamente en las comunicaciones dopaminérgicas a nivel del cerebro, por tanto en el sentido de recompensa del hospedador. Se administró a ratones con MI normal, un antibiótico que no se puede absorber, con el propósito de potenciar su efecto. Después se les administró cocaína y se vio que tenían mayor sensibilidad con efectos comportamentales exagerados. A nivel molecular, ello se debe a una sobreactivación de los receptores dopaminérgicos Drd1 y de los receptores glutaminérgicos Gria2 localizados en el núcleo accumbens del encéfalo. En complemento, a estos ratones se les administró posteriormente AGCC y demostraron un regreso a la normalidad con una respuesta comportamental normal a la cocaína (36).

GABA

GABA es conocido como el neurotransmisor inhibitorio principal del SNC. Su alteración se vio relacionada con enfermedades del SNC como dolor neuropático y visceral, insomnio, depresión, alteración de la conducta, pero también con enfermedades intestinales como alteración de la motilidad intestinal, del vaciado gástrico y de la producción de HCl. Algunas bacterias de la MI como *Escherichia coli* tienen la capacidad de degradar el GABA en succinato, necesario para su crecimiento. De esta

manera, el GABA transformado en succinato, puede introducirse en el ciclo de Krebs y seguir su camino metabólico. Sin embargo, el papel de la microbiota en la degradación de GABA queda por descubrir (35).

Por otra parte, diversas bacterias intestinales pertenecientes a los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, son capaces de sintetizar el neurotransmisor GABA por una razón fisiológica bacteriana concreta. Efectivamente, éstas producen GABA como forma de resistencia al ácido glutámico, y de esta manera consiguen acidificar el medio intracelular, indispensable para su supervivencia. Además, se observó en ratones “germ free” que los niveles de GABA en el intestino y en la sangre eran más bajos, comparados a los de ratones control; mientras que los niveles de GABA en el cerebro permanecían inalterados. Por tanto, la microbiota intestinal modula los niveles de GABA circulantes y pone de manifiesto la fuerza de la barrera hematoencefálica (32).

Otros experimentos muestran una relación entre la producción gabaérgica bacteriana y una mejora comportamental y conductual animal. El primer experimento trata de ratones colonizados por bacterias *Lactobacillus rhamnosus* JB-1. Estas bacterias productoras de GABA presentaron una disminución de la depresión y de la ansiedad en estos animales, gracias a una comunicación inhibitoria intestino-cerebro mediante el nervio vago (37).

En el segundo experimento se colonizan modelos de ratones presentando dolor visceral con bacterias *Bifidobacterium breve* NCIMB8807 pESHgadB genéticamente modificados. Tienen la particularidad de sobre expresar la enzima glutamato descarboxilasa B y, por tanto de reducir el dolor visceral gracias al fuerte aumento de los niveles de GABA. Para que este resultado tenga más relevancia, hay que especificar que el *Bifidobacterium breve* NCIMB8807 Wild-Type no tiene ningún efecto en el dolor visceral (31).

En base a estos estudios, se puede concluir que cualquier factor que altera el ecosistema bacteriano puede también tener repercusiones sobre la cantidad y la función de GABA, y por tanto, influir en la salud mental y fisiológica del hospedador.

4.2. Relación entre disbiosis y enfermedades metabólicas e inflamatorias

Un microbiota saludable se traduce por una diversidad amplia de bacterias, superando el número de bacterias oportunistas patógenas. En otras palabras, la disbiosis intestinal se define como el desequilibrio que sufre el ecosistema bacteriano debido a varios factores extrínsecos como pueden ser la dieta, fármacos (antibióticos), agentes patógenos y toxinas. Esta alteración se relaciona con enfermedades intestinales como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) , cáncer colorrectal, síndrome del intestino irritable, enfermedad celíaca, así como enfermedades extraintestinales como enfermedad metabólica, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, enfermedades cardiovasculares, depresión, autismo y ansiedad (11).

4.2.1. Enfermedad metabólica: Diabetes Mellitus 2

Hoy en día, las enfermedades metabólicas como la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) tiene alta prevalencia e incidencia al nivel mundial, convirtiéndose en una real amenaza sanitaria. Según la 9ª edición del Atlas de la Diabetes de la Federación Internacional de Diabetes (FID), en 2019 contábamos con 463 millones de adultos diabéticos alrededor del mundo, de los cuales el 90% padecen la DM2 (38).

La DM2 es una enfermedad metabólica multifactorial que se caracteriza por una hiperglucemia postprandial. Esta enfermedad se manifiesta, en primer lugar, por una resistencia a la insulina por parte del musculo esquelético y del tejido hepático y adiposo. Las células de estos tejidos no responden correctamente a la insulina y por tanto no pueden aprovechar la glucosa. En respuesta a la resistencia insulínica, las células beta pancreáticas (islotos de Langerhans) aumentan la síntesis de insulina de manera a compensar la resistencia. No obstante, con el tiempo, las células beta dejan de funcionar. Por tanto, ya no son capaces de sintetizar la insulina, hormona esencial en la captación celular de glucosa. La ausencia de esta hormona incrementa de manera crónica los niveles de glucosa en sangre, llevando a complicaciones diabéticas desde incapacitantes a mortales (39).

La DM2 es causada por la interacción de factores genéticos (predisposiciones genéticas) y ambientales (malos hábitos alimenticios, baja actividad física, estrés y microbiota intestinal alterada) (40). Como hemos visto anteriormente, la MI tiene un fuerte impacto en la homeostasis del hospedador, y en la salud del mismo. Últimamente, se ha

descubierto una fuerte correlación entre la disbiosis del ecosistema bacteriano intestinal, el disfuncionamiento de la insulina y el hecho de padecer la DM2.

Según una revisión sistémica, basada en el estudio de 42 personas, se ha demostrado la implicación de ciertos grupos taxonómicos bacterianos en la DM2, mediante ensayos preclínicos y clínicos. Por una parte, se ha demostrado que las bacterias de los géneros *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia* y *Roseburia* tienen funciones protectoras frente a la DM2, mejorando la tolerancia a la glucosa. Los géneros *Bifidobacterium* y *Bacteroides* son los más reportados en los artículos y estudiados en los ensayos clínicos y preclínicos, debido a su abundancia y a sus relevantes papeles beneficiosos en el metabolismo de la glucosa. En consecuencia, están siendo utilizados como probióticos y tratamientos en estudios humanos y animales. Por otra parte, las bacterias *Ruminococcus*, *Fusobacterium*, y *Blautia* han demostrado tener una asociación positiva con la DM2, o sea en relación con la aparición y el desarrollo de la enfermedad (41). Por tanto, una disbiosis de la MI llevando a un aumento de géneros asociados positivamente a la DM2 (*Ruminococcus*, *Fusobacterium*, y *Blautia*), podría ser una de las causas de aparición de la DM2.

Otros estudios, gracias a la secuenciación masiva y la consiguiente caracterización de la MI, han demostrado que los pacientes diabéticos tenían una baja proporción de bacterias productoras de AGCC, *Roseburia intestinalis* y *Faecalibacterium prausnitzii* y una alta proporción de bacterias *Clostridium* spp, *Lactobacillus gasseri* y *Streptococcus mutans* implicadas en la estimulación de la expresión génica de genes bacterianos relacionados con procesos inflamatorios y de estrés oxidativo (42).

La disbiosis de la MI, inducida por una dieta rica en grasa, se caracteriza por un aumento de bacterias Gramnegativas con LPS en sus superficies. En el intestino, los LPS son absorbidos por los enterocitos y transportados en el torrente sanguíneo mediante los quilomicrones, aumentando la endotoxemia. Cuando los LPS se unen a los receptores CD14/TLR4 del macrófago, éste desencadena una respuesta inflamatoria que se caracteriza por un aumento de la síntesis de citoquinas proinflamatorias tales como IL-6, IL-1 y TNFa, los cuales alteran la interacción insulina-receptor y por tanto son responsables, en parte, de la resistencia del hospedador a la insulina. Este resultado está puesto de manifiesto gracias a modelos de ratones knock-out, en los que se le ha inyectado LPS. Estos modelos, cuya expresión de los receptores CD14/TLR4 está

silenciada, no presentaron ni DM2, ni obesidad asociada a la presencia de LPS; al contrario, presentaron un aumento de la sensibilidad a la insulina (43). Por tanto, una disbiosis caracterizada por un aumento de bacterias gramnegativas con LPS, puede tener una relación directa con la resistencia a la insulina y la aparición de la DM2.

4.2.2. Enfermedad inflamatoria: Enfermedad de Crohn

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se caracteriza por una inflamación crónica y recurrente de la mucosa del TGI. De las formas clínicas más prevalente de esta enfermedad, se encuentra la enfermedad de Crohn (EC). Al igual que la DM2, es una enfermedad que preocupa el sistema sanitario mundial, debido su alta tasa de prevalencia e incidencia en el mundo. La etiología de la EC se desconoce, pero lo que sabemos es que es el resultado de una respuesta inmune exagerada debido, en parte, a la disbiosis de la MI y a la dotación génica del hospedador (11,44).

Recientes estudios han demostrado relación entre la abundancia de *E.coli* adherente e invasivo (ECAI) y la EC. De hecho, el 40% de los pacientes con EC localizada en la parte íleon del intestino, poseen una alta concentración de ECAI comparado a los controles (45). La bacteria ECAI pertenece a las bacterias comensales *Enterobacteriaceae* de la MI. La única correlación que se ha podido establecer es la abundancia de ECAI con la EC en la parte íleon del intestino, y no en la parte colónica. Además, se supone que factores genéticos del hospedador también están involucrados en la aparición de la EC. De hecho, el gen NOD2 que codifica para el dominio de oligomerización por unión de nucleótidos que contiene la proteína 2 (proteína NOD2), se ha visto relacionado con el riesgo de padecer la EC. La proteína NOD2 es un receptor que reconoce patrones bacterianos tal como el peptidoglucano muramílico, permitiendo regular y controlar la MI, mediante regulación negativa de los receptores Toll-like (TLRs) y prevención de la producción de citoquinas proinflamatorias como NF-kB (46) La variante heterocigota de NOD2 (poco funcional) se ha relacionado con un doble riesgo de tener la EC; mientras que la variante homocigota (no funcional) se ha relacionado con un riesgo de padecer la EC superior a 20 veces (44). Por tanto, según la dotación genética y la diversidad bacteriana que se posee, se tiene más o menos probabilidad de padecer la EC.

La EC, por otro lado, se caracteriza también por sus bajos niveles de bacterias productoras de Butirato (AGCC), tales como las familias *Ruminococcaceae* y *Lachnospiraceae* del filo *Firmicuite*. En concreto, en los pacientes con EC, se ha observado una disminución de las bacterias *F. prausnitzii*, *Bifidobacterium adolescentes* y *Dialister invisus* (47). En uno estudio reciente, se ha llegado a la conclusión de que el Butirato está implicado en el crecimiento de otras bacterias productoras de AGCC, en el caso de pacientes con EC (48). Por tanto, la disminución de bacterias productoras de AGCC y la consiguiente reducción de cantidad de AGCC, se relacionan con la EC, ya que los AGCC son compuestos antiinflamatorios claves en la regulación del proceso inflamatorio a nivel del intestino.

Tras la ingesta de antibióticos, algunos nichos ecológicos se quedan libres y las bacterias patógenas oportunistas como la bacteria SFB aprovecha esta situación para proliferar y producir una disbiosis. La presencia de bacterias SFB se relaciona fuertemente con enfermedades autoinflamatorias como la EC, ya que facilita la translocación de bacterias a través de la barrera intestinal y desencadena procesos inflamatorios por parte de los macrófagos y de los linfocitos T. En efecto, las bacterias SFB estimulan la diferenciación de linfocitos LT en LTh1 y LTh17, los cuales secretan citoquinas proinflamatorias como IL-17, IL-21, IL-22, TNFa desempeñando así un papel central en los procesos inflamatorios. Además, la IL-12 producida por los linfocitos B y los macrófagos, atrae a los LTh1 y los LTh17 al foco de inflamación e inhibe la respuesta inmunosupresora y antiinflamatoria de los linfocitos LT reg (44,49). Sin embargo, la presencia de SFB se relaciona también con procesos beneficiosos para el hospedador ya que le proporciona una defensa frente a bacterias patógenas. En efecto, se administraron antibióticos a ratones y mostraron bajos niveles de SFB y de linfocitos Th1 y Th17. Esta disminución se relacionó con una elevada susceptibilidad del hospedador a padecer infecciones por *Citrobacter rodentium*. Además, el aumento de SFB en la MI se relacionó con una defensa eficaz frente a este patógeno. Esto se debe a que las SFB inducen la expresión génica de proteínas antimicrobianas e inflamatorias (23).

CONCLUSIONES

1. La MI se puede considerar, en su conjunto, como un órgano simbiótico debido a su alto número de microorganismos que desempeñan diferentes funciones fisiológicas en el organismo humano.
2. Mediante la digestión y metabolismo de la dieta, la MI genera unos productos benéficos y otros perjudiciales que modulan tanto la homeostasis intestinal como la diversidad del ecosistema bacteriano intestinal. Por tanto, la MI es crucial en el estado de salud-enfermedad del hospedador.
3. La MI contribuye a la función barrera del intestino, por un lado, modulando la producción celular de péptidos antimicrobianos y de mucinas esenciales a la integridad de la mucosidad y, por otro lado, manteniendo las uniones estrechas intercelulares del epitelio intestinal, asegurando así la renovación y el crecimiento celular.
4. La MI modula el sistema inmune mediante el desarrollo de tejidos y órganos inmunitarios en edad temprana, así como el desarrollo de una inmunidad innata y adaptativa por medio de mecanismos de reconocimiento celular, y por mecanismos epigenéticos.
5. La MI tiene la capacidad de sintetizar y degradar varios neurotransmisores. De esta manera, ésta comunica y modula las funciones del sistema nervioso central, mediante el eje cerebro-intestino.
6. Una disbiosis de la MI caracterizada por un aumento de géneros asociados positivamente a la DM2 como *Ruminococcus*, *Fusobacterium*, y *Blautia*, o bien por un aumento de bacterias gramnegativas con LPS, puede ser una de las causas de aparición de la DM2
7. La disminución de bacterias productoras de AGCC y la consiguiente reducción de cantidad de AGCC se relaciona con la aparición de la EC ya que los AGCC son compuestos antiinflamatorios claves en la regulación del proceso inflamatorio a nivel del intestino.

BIBLIOGRAFÍA

1. M.Pickard J, Y.Zeng M, Caruso R, Núñez G. Gut Microbiota: Role in Pathogen Colonization, Immune Responses and Inflammatory Disease. 2018;279(1):70–89.
2. Moreno B de L, Soltero RG, Bressa C, Bailén M, Larrosa M. Lifestyle modulation of gut microbiota. *Nutr Hosp*. 2019;36(Ext3):35–9.
3. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. 2017;0:1823–36.
4. Y. Koh A. Potential for Monitoring Gut Microbiota for Diagnosing Infections and Graft-versus-Host Disease in Cancer and Stem Cell Transplant Patients. 2018;63(11):1685–94.
5. Woese CR, Fox GE. Phylogenetic structure of the prokaryotic domain : The primary kingdoms. 1977;74(11):5088–90.
6. Bashiardes S, Zilberman-schapira G, Elinav E. Use of Metatranscriptomics in Microbiome Research. 2016;19–25.
7. Hadrich D. Microbiome Research Is Becoming the Key to Better Understanding Health and Nutrition. 2018;9(June):1–10.
8. Costea PI, Hildebrand F, Arumugam M, Blaser MJ, Bushman FD, Vos WM De, et al. Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. 2018;3(1):8–16.
9. Durazzo M, Ferro A, Gruden G. Gastrointestinal Microbiota and Type 1 Diabetes Mellitus : The State of Art. 2019;1–14.
10. Robles V, Guarner F. Estructura y funciones de la microbiota intestinal humana. El probiótico. 2010;1–8.
11. Arce-hernández W. Disbiosis intestinal : alteración de la relación mutualista entre microbiota y sistema inmune Intestinal dysbiosis : alteration of the mutualistic relationship between microbiota and immune system. (67):171–82.
12. Sarmiento-rubiano LA, Suarez-marengo M, Becerra JE. Bifidobacterias como indicadoras de contaminación fecal en aguas tropicales. 2019;
13. Álvarez J, Manuel J, Real F, Guarner F, Gueimonde M, Miguel J, et al. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>
14. Judge A, Dodd MS. *Metabolism*. 2020;0(July):607–47.
15. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Backhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell Press J*. 2016;165(6):1331–45.
16. Makki K, Deehan EC, Walter J, Bäckhed F. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host Microbe*. 2018;23(6):705–15.
17. Vernocchi P, Chierico F Del, Putignani L. Gut microbiota metabolism and interaction with food components. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10).
18. Lin L, Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunol [Internet]*. 2017;1–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12865-016-0187-3>
19. Yoshii K, Hosomi K, Sawane K, Kunisawa J. Metabolism of Dietary and Microbial Vitamin B Family in the Regulation of Host Immunity. 2019;6(April):1–12.

20. Rios-covian D, González S, Nogacka AM, Arboleya S, Rios-covian D. An Overview on Fecal Branched Short-Chain Fatty Acids Along Human Life and as Related With Body Mass Index : Associated Dietary and Anthropometric Factors. 2020;11(May):1–9.
21. Canyelles M, Tondo M, Farr M, Carles J, Blanco-vaca F. Trimethylamine N -Oxide : A Link among Diet , Gut Microbiota , Gene Regulation of Liver and Intestine Cholesterol Homeostasis and HDL Function. *Int J Mol Sci.* 2018;
22. Liu Y, Dai M. Trimethylamine N-Oxide Generated by the Gut Microbiota Is Associated with Vascular Inflammation : New Insights into Atherosclerosis. *Mediators of Inflammation.* 2020;15.
23. Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers.* 2017;5(4).
24. Salvo-Romero E, Alonso-Cotoner C, Pardo-Camacho C, Casado-Bedmar M, Vicario M. Función barrera intestinal y su implicación en enfermedades digestivas. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2015;107(11):686–96.
25. Castonguay-paradis S, Veilleux A. Gut Microbiota and Intestinal Trans-Epithelial Permeability. *Int J Mol Sci.* 2020;
26. Farr R, Fiorani M, Rahiman SA, Matteoli G. Intestinal Permeability , Inflammation and the Role of Nutrients. 2020;1–18.
27. Dzidic M, Boix-amor A. Gut Microbiota and Mucosal Immunity in the Neonate. *Med Sci.* 2018;1–23.
28. Eyerich K, Eyerich K, Dimartino V, Cavani A. IL-17 and IL-22 in immunity : Driving protection. 2017;607–14.
29. Cd CD, Cells RT, Vieira PL, Christensen JR, Minaee S, Neill EJO, et al. IL-10-Secreting Regulatory T Cells Do Not Express Foxp3 but Have Comparable Regulatory Function to Naturally Occurring CD4 + CD25 + Regulatory T Cells. 2021;
30. Jiao Y, Wu L, Huntington ND, Zhang X. Crosstalk Between Gut Microbiota and Innate Immunity and Its Implication in Autoimmune Diseases. 2020;11(February):1–15.
31. Pokusaeva K, Johnson C, Luk B, Uribe G, Oezguen YFN, Mori-akiyama RKMMLAMY, et al. GABA- - producing *Bifidobacterium dentium* modulates visceral sensitivity in the intestine. 2017;(June 2016):1–14.
32. Ojeda J, Ariel Á, Vidal PM. Gut Microbiota Interaction with the Central Nervous System throughout Life. *Clin Med (Northfield Il).* 2021;
33. González-arancibia C, Urrutia-piñones J, Illanes-gonzález J, Martínez-pinto J. Do your gut microbes affect your brain dopamine? 2019;1611–22.
34. Freestone PPE, Haigh RD, Lyte M. Specificity of catecholamine-induced growth in *Escherichia coli* O157:H7, *Salmonella enterica* and *Yersinia enterocolitica*. 2007;
35. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. 2019;1693:128–33.
36. Kiraly DD, Walker DM, Calipari ES, Labonte B, Issler O, Pena CJ, et al. Alterations of the host microbiome affect behavioral responses to cocaine. *Sci Rep.* 2016;6:1–12.
37. Bharwani A, Mian MF, Surette MG, Bienenstock J, Forsythe P. Oral treatment with *Lactobacillus rhamnosus* attenuates behavioural deficits and immune changes in chronic social stress. *BMC Med [Internet].* 2017;1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-016-0771-7>

38. The International Diabetes Federation. Diabetes Atlas reports 463 million with diabetes [Internet]. 2019. Available from: <https://idf.org/news/169:diabetes-atlas-reports-463-million-with-diabetes.html>
39. Javeed N, V. Matveyenko A. Circadian Etiology of Type 2 Diabetes. 2018;(51):138–50. Available from: <https://idf.org/news/169:diabetes-atlas-reports-463-million-with-diabetes.html>
40. Kolb H, Martin S. Environmental / lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. 2017;1–11.
41. Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, et al. EBioMedicine Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. EBioMedicine [Internet]. 2020;51:102590. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.051>
42. Diaz-perdigones C, Tinahones FJ. Gut microbiota and type 2 diabetes mellitus &. 2016;63(10):560–8.
43. PIRKKO JP, AKI SH, MARKKU L, JOUKO S, VEIKKO S. Endotoxemia Is Associated With an Increased Risk of Incident Diabetes. 2011;34:1–6.
44. Khan I, Ullah N, Zha L, Bai Y, Khan A, Zhao T. Alteration of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Cause or Consequence ? IBD Treatment Targeting the Gut Microbiome. Pathogens. 2019;(Cd):1–28.
45. Martinez-Medina M, Aldeguer X, Lopez-Siles M, Gonzáles-Huix F, López-Oliu C, Dahbi G, et al. Molecular Diversity of Escherichia coli in the Human Gut : New Ecological Evidence Supporting the Role of Adherent-. 2009;15(6).
46. Tanabe T, Chamaillard M, Ogura Y, Zhu L, Qiu S, Masumoto J, et al. Regulatory regions and critical residues of NOD2 involved in muramyl dipeptide recognition. 2004;(November 2003):1587–97.
47. Venegas DP, Fuente MK De, Landskron G, González MJ, Quera R, Dijkstra G, et al. Short Chain Fatty Acids (SCFAs) -Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. 2019;10(March).
48. Facchin S, Vitulo N, Calgaro M, Buda A, Romualdi C, Pohl D, et al. Microbiota changes induced by microencapsulated sodium butyrate in patients with inflammatory bowel disease. 2020;(April):13–25.
49. Sarrabayrouse G, Landol S, Pozuelo M, Willamil J, Varela E, Clark A, et al. EBioMedicine Mucosal microbial load in Crohn ’ s disease : A potential predictor of response to faecal microbiota transplantation. 2020;51.