

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Máster en Microbiota, Probióticos y Prebióticos

“RELACIONES SINÉRGICAS ENTRE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y LA VITAMINA D/VDR ANTE LA TOXICIDAD POR PFAS”

Autor: Alicia Morquío

Villaviciosa de Odón, *Agosto 2025*

Título del Trabajo: "RELACIONES SINÉRGICAS ENTRE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y LA VITAMINA D/VDR ANTE LA TOXICIDAD POR PFAS"

Tutores: Marcos Bouza Areces y Susana Delgado Palacio

Índice	3
Resumen	4
Palabras Clave	4
I. Introducción	4
1. La Microbiota humana	5
1.1 Funcionalidad	6
1.2 Disbiosis	7
2. La vitamina D	9
2.1 Metabolismo de la vitamina D3	9
3. PFAS	13
II. Objetivos	15
1.1 Objetivo principal	15
1.2 Objetivos secundarios	15
III. Metodología	16
IV. Resultados y discusión.	17
1. Vínculos entre vitamina D y microbiota	17
2. Disruptores endocrinos tipo PFAS, Vitamina D, VDR, enzimas clave.	20
3. Contaminantes tipo PFAS y su interacción con la microbiota	22
V. Conclusiones	27
Bibliografía	30
Anexo I Tabla de abreviaturas	34

Resumen

Las sustancias perfluoroalquiladas y polifluoroalquiladas (PFAS) son contaminantes ambientales persistentes con capacidad de actuar como disruptores endocrinos. Esta revisión bibliográfica analiza la interrelación entre la exposición a PFAS, la vitamina D, su receptor VDR y la composición y funcionalidad de la microbiota intestinal. La evidencia epidemiológica y experimental sugiere una asociación inversa entre los niveles séricos de PFAS, especialmente los de cadena larga como el perfluorooctanosulfonato (PFOS) y el ácido perfluorooctanoico (PFOA), y las concentraciones de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) así como la alteración funcional del receptor de la vitamina D (VDR), alterando la transcripción de genes diana. Paralelamente, la exposición a PFAS induce disbiosis intestinal, caracterizada por una disminución de bacterias beneficiosas productoras de butirato y un aumento de taxones proinflamatorios y patógenos oportunistas. Estas alteraciones en la microbiota afectan a su vez el metabolismo de los ácidos biliares y otras vías metabólicas cruciales para la homeostasis del hospedador. Aunque no se han encontrado estudios que integren los tres elementos, la interconexión es plausible: la disbiosis inducida por PFAS podría exacerbar los efectos del déficit de vitamina D, y viceversa, creando un ciclo que contribuye a la patogenia de enfermedades inflamatorias y metabólicas. Se necesita más investigación para dilucidar los mecanismos exactos de esta compleja interacción tripartita.

Palabras Clave

PFAS, PFOA, PFOS, Vitamina D, Receptor de Vitamina D (VDR), Microbiota Intestinal, Disbiosis, Disruptores Endocrinos.

I. Introducción

La microbiota es un componente clave de los sistemas homeostáticos del cuerpo humano, actuando en redes interconectadas, como los ejes intestino-cerebro o intestino-hígado, en donde sistema inmune, endocrino y metabolismo interactúan y se regulan mutuamente. Más de 300 enfermedades se relacionan actualmente con la microbiota, atopias, síndrome

metabólico, enfermedades inflamatorias, cáncer y algunos trastornos de la conducta están entre las mismas (1). Esta misma mirada se puede trasladar a la vitamina D, que era una molécula mucho antes que los mamíferos aparecieran (2).

En la medida que avanzan los modelos explicativos, podemos encontrarla vinculada a múltiples procesos de regulación de genes y del funcionamiento de sistemas fisiológicos y homeostáticos en el cuerpo humano. Ambos sistemas comparten elementos y regulación mutua, como se profundizará más adelante. Sin embargo, este intrincado funcionamiento es susceptible de verse afectado por tóxicos ambientales a los que el cuerpo humano está continuamente expuesto, especialmente a través de su sistema digestivo, siendo los PFAS unos de los compuestos a los que se les está prestando especial atención. Los PFAS son contaminantes permanentes derivados de la industria química, que se han vuelto ubicuos tras haber sido incluidos en la composición de múltiples objetos de uso cotidiano. Los procesos industriales para su elaboración son fuente de contaminación, así como los propios productos y posteriormente los residuos de los mismos. Su gran utilización y capacidad de permanencia en el medio ambiente generan preocupación, ante unos efectos biológicos aún en estudio. En este trabajo se abordará la interacción de los PFAS, con los sistemas de la microbiota y la vitamina D, como un sistema complejo de interacciones tripartitas.

1. La Microbiota humana

El término microbiota, hace referencia a la comunidad de microorganismos (bacterias, arqueas, hongos, protistas y virus) que habitan en el cuerpo humano formando un complejo ecosistema. En este Trabajo Fin de Máster nos centraremos en la microbiota intestinal por participar directamente en la homeostasis del individuo y ser clave en el desarrollo y la regulación del sistema inmunitario, fundamental en la interacción con los contaminantes ambientales y por su relevancia en la interacción con la vitamina D. La microbiota intestinal adulta consta de miles de especies, siendo parcialmente estable, aproximadamente el 75% de la microbiota intestinal, en términos de abundancia relativa, persistiendo esta composición durante al menos un año. Si bien existen fluctuaciones en su composición, las mismas suelen ser temporales, tendiendo a restaurar el patrón típico. Este fenómeno conocido como resiliencia se caracteriza por una microbiota sana y consiste en la capacidad de volver al estado previo a una disrupción (3). En el individuo adulto, el 90% de las bacterias intestinales pertenecen a 2 filos: *Bacteroidota* y *Bacillota*. Los filos *Pseudomonadota*, *Actinomycetota*,

Fusobacteriota y *Verrucomicrobia* completan el 10% restante, junto con unas pocas especies del dominio Arquea (1). A nivel de cepa, cada individuo alberga un patrón distintivo de comunidades microbianas con muchas cepas únicas (3). La composición microbiana del tracto digestivo varía según condiciones fisiológicas, como los gradientes de nutrientes y químicos. Factores ambientales selectivos, como la acidez, la disponibilidad de oxígeno, la presencia de péptidos antimicrobianos (AMPs) y los ácidos biliares, disminuyen gradualmente desde el intestino delgado hasta el colon, lo que limita el crecimiento de ciertas especies (4). No sólo los factores intrínsecos del hospedador determinan la composición de la microbiota, el entorno, la dieta y el estilo de vida, así como la ingesta de fármacos son factores influyentes en su composición y generan variabilidad interpersonal e intercultural (3)

La colonización microbiana es fundamental para la nutrición, el crecimiento corporal, la inducción y la regulación de la inmunidad, la homeostasis endocrina, la maduración del sistema nervioso central y el comportamiento (3). La adquisición microbiana está influida por numerosos factores, como el tipo de parto, la edad gestacional al nacimiento, la alimentación inicial o la exposición temprana a fármacos como antibióticos (1). La diversidad de especies cambia con la edad, aumentando desde la infancia hasta la edad adulta y disminuyendo durante la vejez. Esta pérdida de diversidad microbiana con cambios en los niveles de algunos microorganismos se correlaciona con una disfunción inmunitaria que se ha denominado «inflammaging», deviniendo en un estado proinflamatorio y un detrimento de la capacidad de generar respuestas inmunitarias adaptativas (3). La pérdida de diversidad también se aprecia en sociedades occidentalizadas, en comparación con grupos humanos tradicionales, lo que sugiere un sustrato cultural en la composición (5).

1.1 Funcionalidad

El intestino opera como una barrera selectiva, en donde el epitelio limita el contacto directo de microorganismos, con células inmunes de la lámina propia, y su propagación sistémica. El sistema inmunitario impone presión selectiva sobre la microbiota a través de mecanismos innatos y adaptativos, como los AMPs, la inmunoglobulina A (IgA) secretada y otros factores contribuyentes (4). Dentro de estos encontramos la secreción de glicoproteínas de mucina por las células caliciformes intestinales, ésta se distribuye en una doble capa de moco que atrapa un gran número de microorganismos facilitando su eliminación en las heces (3). La propia microbiota por ocupación de espacio, consumo de nutrientes o transformación química del

ambiente redundante en el control de patógenos e inhibe el crecimiento excesivo de oportunistas (4).

El intercambio metabólico entre especies, en donde una especie bacteriana libera moléculas que sirven de nutriente a otra, conocido como "*cross-feeding*", permite el desarrollo de ecosistemas más estables y resilientes. A su vez, los recursos enzimáticos microbianos procesan sustratos dietéticos no absorbibles, transformándolos en energía para sí mismos y metabolitos necesarios para el ser humano. Esta complementariedad funcional enriquece al hospedador con la gran diversidad genética de la microbiota, que incluye hasta diez millones de genes no redundantes (3).

La microbiota intestinal proporciona una variedad de efectos tróficos, tanto en el tracto gastrointestinal como en tejidos y órganos distantes. Participa así en la proliferación y diferenciación de células epiteliales, la actividad motora intestinal, y en la comunicación a través de vías neuroendocrinas de origen intestinal. Otro de ellos es la inducción y regulación de la inmunidad adaptativa. Al menos el 80% de la producción de anticuerpos en el humano adulto tiene lugar localmente en la mucosa intestinal (3). Es de destacar su capacidad en el entrenamiento discriminativo del sistema inmunitario, desarrollando reactividad contra patógenos y tolerancia a los antígenos de la dieta y los microorganismos comensales no patógenos. Este proceso es fundamental ya que las reacciones inmuno inflamatorias pueden dañar los tejidos del hospedador. La inducción de la tolerancia es un proceso complejo e intrincado entre microbiota y hospedador, su alteración se encuentra vinculada a múltiples afecciones (3).

1.2 Disbiosis

La disbiosis se define como una alteración en la composición o función del ecosistema microbiano intestinal, que supera su capacidad de autorregulación (3). Esta condición podría jugar un papel crucial en el desarrollo y la cronificación de enfermedades inflamatorias no transmisibles, entre ellas encontramos las enfermedades inflamatorias intestinales, trastornos funcionales del intestino, diabetes tipo 2, esteatohepatitis no alcohólica (NASH) o cáncer colorrectal (3). La pérdida de diversidad se asocia a un desequilibrio entre especies proinflamatorias y antiinflamatorias, desencadenando inflamación intestinal y alterando la función de la barrera mucosa. Los individuos con baja riqueza microbiana pueden presentar

adiposidad, resistencia a la insulina, resistencia a la leptina, dislipemia y un fenotipo inflamatorio más pronunciado en comparación con los individuos con mayor riqueza.

Desde un punto de vista funcional, la baja diversidad se asocia con una reducción en las bacterias productoras de butirato, un ácido graso de cadena corta (AGCC) antiinflamatorio, producción reducida de hidrógeno y metano con más producción de sulfhídrico. El déficit de butirato aumenta el flujo de oxígeno hacia la mucosa y perturba el microecosistema de una manera que favorece la supervivencia de las bacterias resistentes al oxígeno e impide la recuperación de anaerobios estrictos (3). El 90% del butirato generado se metaboliza localmente en los colonocitos, siendo su principal fuente energética. El remanente es transportado al hígado y utilizado como sustrato energético por los hepatocitos. En el epitelio intestinal el butirato regula la expresión de proteínas de unión estrecha, regula la producción de moco y participa en la motilidad intestinal. También puede alterar la expresión génica, inhibir la proliferación celular e inducir la diferenciación celular o la apoptosis, lo que le confiere propiedades antitumorales. Mediante la regulación negativa de la vía de señalización del factor nuclear kappa B (NF- κ B), modula la producción de citocinas proinflamatorias (6).

La microbiota intestinal, puede modificar los ácidos biliares primarios mediante desconjugación por la hidrolasa de sales biliares (BSH) lo que mejora su naturaleza antimicrobiana, restringiendo el crecimiento de *Clostridioides difficile*, e interrumpe su reabsorción en el intestino delgado. La BSH se encuentra en muchos de los microorganismos intestinales, como *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Listeria*, *Stenotrophomonas*, *Brucella* y *Bacteroides* (7). Los ácidos biliares primarios se convierten luego en secundarios en el colon por deshidroxilación, acción que realizan *Clostridium* y *Eubacterium*, generando principalmente ácido litocólico (LCA) y ácido desoxicólico (DCA) (7). *Escherichia*, *Clostridium*, *Bacteroides* y *Eubacterium*, pueden producir ácido ursodesoxicólico a partir del ácido quenodesoxicólico (CDCA). Los ácidos biliares secundarios retornan por la circulación enterohepática y regulan las enzimas hepáticas colesterol 7 alfa-hidroxilasa (CYP7A1) y esterol 27-hidroxilasa (CYP27A1), afectando así la síntesis de ácidos biliares en el hígado. Por otra parte, en el filo *Bacillota*, familias *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae* y más concretamente el género *Eubacterium* contienen BSH y enzimas inducibles por ácidos biliares. La alteración de estas especies, trae aparejada una disminución en los ácidos biliares secundarios (DCA y LCA) y una elevación en ácidos

biliares primarios y conjugados, como el ácido cólico (AC), CDCA, ácido taurocólico (ATC) y el ácido glicocólico (AGC) (7).

2. La vitamina D

La vitamina D es un grupo de compuestos liposolubles estructuralmente relacionados. Los más relevantes son la vitamina D3 (colecalfiferol) y la vitamina D2 (ergocalciferol). En humanos la predominante es la D3, que es hidroxilada para convertirse en calcidiol o 25-hidroxicolecalciferol, esta es la forma que se mide en suero para evaluar los niveles de vitamina D. Posteriormente, es nuevamente hidroxilada para formar calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol; $1,25-(OH)_2D_3$) (8). Sus funciones fisiológicas clave son la regulación de la homeostasis del calcio, esencial para la mineralización ósea; y la modulación genética y epigenética del sistema inmunitario, regulando la inmunidad innata y la prevención de reacciones exageradas de la inmunidad adaptativa. Se sugiere que la vitamina D retrasa la senescencia celular mediante la reducción del estrés oxidativo (9; 10). Si bien se ha avanzado en el conocimiento de la molécula, su metabolismo y su funcionalidad, la deficiencia de vitamina D sigue siendo generalizada; un estudio en adolescentes de varios países europeos encontró que los niveles de vitamina D en el 80% de los sujetos estaban por debajo del umbral de suficiencia (11). Tanto los valores que determinan insuficiencia, los motivos del déficit como las consecuencias del mismo, son temas de investigación y de controversia.

2.1 Metabolismo de la vitamina D3

La vitamina D3 en animales y fitoplancton se genera a partir de la molécula de 7-dehidrocolesterol (7DHC) tras la exposición a los rayos UV-B transformándose así, de manera no enzimática, en vitamina D3. En humanos, la 7DHC puede dar origen alternativamente tanto a vitamina D como a colesterol, dependiendo de la actividad de la 7DHC-R7-reductasa o de los rayos UV-B en la piel (12) (Ver Fig. 1 y Fig. 2).

En el torrente sanguíneo la vitamina D (así como sus metabolitos) se unen a la glicoproteína sérica de unión a la vitamina D y se transporta desde los queratinocitos (cuando se producen endógenamente) o los enterocitos (cuando se absorben a través de la dieta) hasta el hígado (9). Ni la vitamina D2 ni la vitamina D3 son lo suficientemente polares para unirse a su receptor (VDR), por lo que la molécula sufre 2 hidroxilaciones que la polarizan.

Las 25-hidroxilasas del citocromo P450, CYP2R1 y CYP27A1, con importante representación hepática, generan calcifediol (25-(OH)D) que es la principal forma circulante.

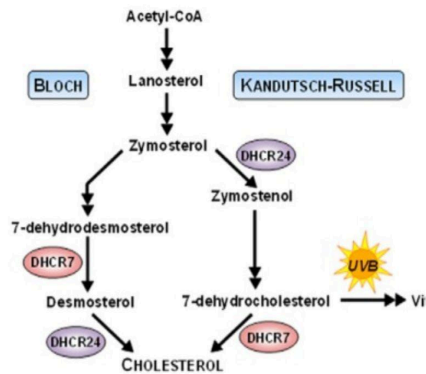


Figura 1. Imagen tomada de Prabhu et al., 2016.
Versión simplificada de la vía de Kandutsch-Russell modificada

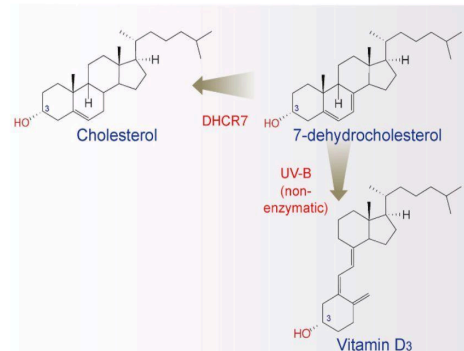


Figura 2. Imagen adaptada de Carlberg et al., 2023. Síntesis de Vitamina D

La CYP2R1 microsomal sea probablemente la enzima clave, ya que una mutación homocigótica produce raquitismo clásico y bajos niveles circulantes de 25-(OH)D (13). En cambio, parece existir solo una enzima, la 25-OHD-1 α -hidroxilasa, codificada por el gen CYP27B1, que realiza la segunda hidroxilación para generar 1,25-(OH) $_2$ D $_3$. Se expresa en su concentración más alta en el riñón, donde su actividad está regulada positivamente por calcio, paratohormona (PTH), calcitonina, somatotropina (GH) y el factor de crecimiento insulínico tipo 1(IGF-I); y negativamente por fosfato, factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) y la propia 1,25-(OH) $_2$ D $_3$. También células del sistema inmune innato como las células dendríticas (DC), los macrófagos, los monocitos, los queratinocitos, los osteoblastos y la placenta expresan el gen CYP27B1 y pueden sintetizar 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ con fines autocrinos y paracrinos (9). La expresión de la enzima en monocitos, responde a estímulos inmunes, y no a las hormonas reguladoras del calcio (13).

2.2. VDR

El receptor de alta afinidad para la vitamina D, el factor de transcripción VDR, se expresa prácticamente en todos los tejidos humanos regulando directa o indirectamente entre el 0,8 y el 5% del genoma humano (13). Se ha vinculado a la regulación del crecimiento, la reparación del ADN, la diferenciación, la apoptosis, el transporte de membrana, el metabolismo y la adhesión celular (13). Y a su vez, regula la expresión de enzimas desintoxicantes y

antioxidantes capaces de eliminar especies reactivas de oxígeno (ROS) y de revertir cambios oxidativos (14).

El gen diana inducido de forma más cuantiosa es CYP24A1, representando un ciclo de retroalimentación negativa, codificando la enzima 24-hidroxilasa que induce el catabolismo de 25(OH)D y 1,25-(OH)₂D₃, generando metabolitos inactivos (11).

VDR pertenece a la familia de los receptores nucleares (NR) junto al receptor X de pregnano (PXR) y el receptor constitutivo de androstano (CAR) que comparten la capacidad de unirse a metabolitos de ácidos biliares, especialmente ácidos biliares secundarios como el LCA y activan las enzimas del citocromo P450 (CYP) implicadas en la detoxificación de xenobióticos (13). VDR presenta un sitio de unión para su ligando principal 1,25-(OH)₂D₃ y un sitio de unión de ligando alternativo con el que interactúan los ácidos biliares (15).

El VDR funciona mediante heterodimerización con cualquiera de las tres isoformas del receptor de retinoide X (RXR), luego el complejo se une a los elementos de respuesta a la vitamina D (VDRE), que son secuencias de ADN en la región promotora de los genes regulados por la vitamina D. Muchos de estos genes presentan múltiples VDRE en su promotor, a veces incluso lejos de la región codificante. La modulación de la expresión génica no está mediada directamente por la unión de los heterodímeros VDR/RXR al ADN, sino que depende de la capacidad de este dímero de reclutar complejos proteicos correguladores, en lugar de ser silenciado por correpresores (13).

2.3 Acciones de la vitamina D y el VDR

El VDR regula negativamente la transcripción de los genes que codifican la PTH, su receptor y CYP27B1. También la producción de interferón gamma (IFN- γ) y de forma indirecta, al interactuar con los sitios de unión de otros factores de transcripción también regula negativamente la transcripción de diversas interleucinas (IL), entre ellas IL-2, IL-8 e IL-12 (13). VDR controla cientos de genes metabólicos, en DC y monocitos, e induce la expresión de genes vinculados al metabolismo de carbohidratos como PFKFB4 y FBP1, regulando la capacidad energética del sistema inmune (16). También induce la expresión de CD14, co-receptor crítico para el reconocimiento de lipopolisacáridos (LPS) por el receptor tipo Toll (TLR) 4 (TLR4). Así como la expresión de TLR4 en monocitos (11). Potencia la expresión de TLR2 en los queratinocitos, y dado que la señalización a través de TLR2 o TLR4 mejora la señalización de la vitamina D al aumentar la expresión de VDR y CYP27B1, constituye un

bucle de retroalimentación positiva. También actúa en la promoción de genes DEFB2/4, que codifican para beta defensina humana (HBD2), así como genes CAMP y LL37 de catelicidinas, ambas AMPs, fundamentales en la inmunidad innata (13; 11).

La interacción $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3/\text{VDR}$ también induce la transcripción del gen que codifica IL-1 β , que se encuentra entre las primeras citocinas generadas en respuesta a la infección. Además, induce la expresión del gen que codifica el receptor de reconocimiento de patrones (RRP), NOD2/CARD15 en células mieloides y epiteliales humanas. Este gen codifica una proteína intracelular activada por el muramil dipéptido (MDP), un producto de degradación lisosomal del peptidoglicano bacteriano. Al igual que IL-1 β , la señalización de NOD2 induce la función de NF- κ B y potencia la expresión de HBD2. La expresión atenuada o interrumpida de NOD2 o HBD2 se asocia con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad de Crohn (EC) (11). (Ver Figura 3) El VDR se expresa en la mayoría de las células del sistema inmunitario, incluyendo los linfocitos T CD4 $^+$ y CD8 $^+$, así como en las células presentadoras de antígenos (CPA) como los macrófagos y las DC (11). La enzima CYP27B1 se expresa en macrófagos, DC e incluso en linfocitos T y B (14).

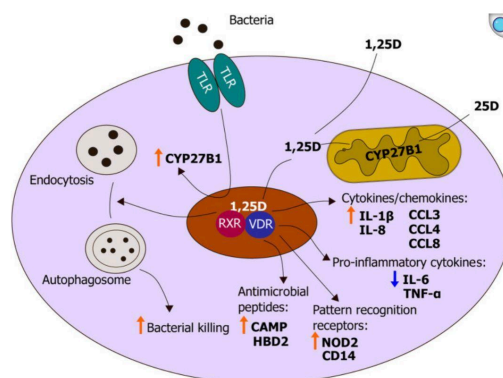


Figura 3. Imagen tomada de Ismailova & White, 2021.
Actividad antibacteriana de la vitamina D en células monocíticas.

La autofagia regulada por $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ en macrófagos es una faceta importante de las respuestas inmunitarias a las infecciones intracelulares y aumenta la depuración microbiana (11). Alterando la expresión de citocinas de DC y NK, como la inhibición de IFN- γ , la supresión de IL-12, directora de linfocitos T helper 1 (Th1), y la regulación positiva de IL-10, $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ sesga la diferenciación de las células T hacia un fenotipo T helper (Th2).

Más importante aún, al modular la maduración y activación de las DC, da lugar a DC tolerogénicas, contribuyendo así a la inducción de células T reguladoras (Treg) o incluso a la

anergia y apoptosis de las células T. Esta inducción de Treg mediada por $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* (11).

La $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ regula de forma negativa 10 de los 12 genes que codifican los receptores MHC de clase II, características de las APC y especializadas en presentar péptidos antigénicos al receptor de linfocito T (9).

Varios estudios epidemiológicos han reportado correlaciones inversas entre los niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D y el riesgo de enfermedades autoinmunes, como la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide y la diabetes tipo 1. En particular, existen vínculos entre la deficiencia de vitamina D en la infancia y un mayor riesgo de diabetes tipo 1. El gen INSR (receptor de insulina) es regulado positivamente por $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$, su déficit puede aumentar el riesgo de diabetes tipo 2 y síndrome metabólico (9). La actividad antineoplásica de $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ se mostró tanto *in vitro* como *in vivo* en una variedad de neoplasias malignas, como leucemia, cáncer de colon, mama y próstata (13). Se conoce que regula positivamente genes supresores de tumores y negativamente oncogenes. La estimulación de las células T citotóxicas para detectar y eliminar células transformadas en una etapa temprana es de suma importancia para su efecto anticancerígeno (9). Una de las acciones más conocidas de $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ es la regulación de la absorción de calcio en el intestino y su reabsorción en el riñón. En el intestino, la absorción de calcio regulada por $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ se localiza principalmente en el duodeno, mientras que la absorción pasiva de calcio tiene lugar en el yeyuno. Estudios experimentales han demostrado que los niveles bajos de vitamina D conducen a la alteración de la integridad de las uniones estrechas y al desarrollo de disfunción de la barrera intestinal, daño de la mucosa y mayor susceptibilidad a las infecciones (14).

3. PFAS

Las sustancias perfluoroalquiladas y polifluoroalquiladas, conocidas como PFAS, son una familia de moléculas artificiales constituidas por cadenas de hidrocarburos fluorados unidas a otros grupos funcionales (17, 18, 24). Las PFAS se han fabricado y utilizado en una variedad de industrias en todo el mundo desde la década de 1940. Debido a sus propiedades químicas y físicas, como resistencia a altas temperaturas y productos químicos, así como repelencia al aceite y al agua, se emplean en una amplia gama de aplicaciones militares e industriales, así como en productos de consumo diario (24). Están presentes en aguas subterráneas, agua

potable, pescado, verduras, frutas, carnes y alimentos procesados, envases de alimentos, utensilios de cocina, ropa, muebles, equipo de camping, hilo dental, quitamanchas, espumas para apagar incendios entre otros (17). Su potencial como contaminante hizo que fueran incluidos en el Convenio de Estocolmo como contaminantes orgánicos persistentes (COP). La persistencia de los PFAS en el medio ambiente provoca exposición y acumulación en el cuerpo humano. Esta persistencia les permite transportarse a grandes distancias a través del aire y el agua, entrando finalmente en las redes tróficas de diversos ecosistemas (19).

Más de 10000 sustancias diferentes componen esta familia de productos químicos, que se pueden distinguir por la longitud de su cadena de carbono. De cadena corta, menos de 6 átomos de carbono, encontramos por ejemplo al ácido perfluorohexánico (PFHxA) y el ácido perfluorobutanoico (PFBA), mientras que el ácido perfluorooctanoico (PFOA) se clasifica como cadena larga. La longitud de la cadena determina los efectos biológicos incluida la acumulación en los compartimentos corporales y la afinidad de unión a las proteínas. La mayoría de los PFAS de cadena larga se han eliminado gradualmente y se han reemplazado por variedades de cadena corta. Por lo tanto, las variedades de cadena larga a veces se denominan PFAS heredados (20). La excepcional estabilidad del enlace carbono-flúor contribuye a la prolongación de la vida media de los PFAS (19). Su composición, resulta en una naturaleza hidrófoba apolar, similar a los ligandos endógenos. Como otros disruptores, imitan la acción endocrina al unirse a receptores hormonales, actuando como agonistas o antagonistas e interactuando con receptores de membrana o receptores nucleares como VDR. Se han descrito efectos de los PFAS como inmunosupresión, alteración de niveles hormonales, con gran impacto en los sistemas reproductivos. Afectan las etapas del desarrollo, y múltiples órganos y sistemas, vinculándose a enfermedades renales, hepáticas, osteoporosis y neurotoxicidad. Existe evidencia de asociación entre la exposición a PFAS y el cáncer de riñón, testículo, ovario, tiroides y endometrio (21). La concentración sérica de PFOA también se correlacionó positivamente con la colitis ulcerosa (22). Las concentraciones de PFAS individuales en el suero humano se encuentran frecuentemente entre 0,4 ng/ml y 10 ng/ml, siendo el PFOS y el PFOA los más abundantes en la población general (20). En un estudio en humanos, tras la ingesta de agua con PFAS debida a contaminación accidental, se hizo el seguimiento a los afectados realizándose dosificaciones periódicas para valorar la vida media de los contaminantes. Los PFAS de cadena larga representaron el 90% del total de

PFAS séricos y el 50% de la contaminación del agua, lo que sugiere una mayor bioacumulación en los organismos. Todas las concentraciones séricas de PFAS disminuyeron con el tiempo. Las vidas medias de los PFAS de cadena larga se han descrito como más largas que las de los compuestos de cadena corta, llegando a casi 3 años en algunos casos. Las vidas medias estimadas más cortas fueron para el PFBA, C4 en 0,12 años. (23)

En marzo de 2020 la Agencia Europea para la Seguridad Alimentaria (EFSA) modificó el umbral de seguridad para los PFAS en alimentos. La ingesta semanal tolerable se establece en 4,4 nanogramos por kilogramo de peso corporal por semana. Un panel de expertos realizó la evaluación de la suma de cuatro PFAS: PFOA, ácido perfluorononanoico (PFNA), ácido perfluorohexanosulfónico (PFHxS) y PFOS, concluyendo que partes de la población europea exceden esta ingesta semanal tolerable. Los productos que más contribuyeron a la exposición según el estudio fueron: carne de pescado, frutas y productos de frutas y huevos y productos de huevo (24)

II. Objetivos

1.1 Objetivo principal

Revisar la bibliografía científica para reportar las interacciones biológicas mediante las cuales las sustancias PFAS alteran la actividad de la vitamina D y la composición de la microbiota intestinal, así como explorar las posibles interacciones entre estos dos sistemas

1.2 Objetivos secundarios

- Identificar cómo las PFAS interfieren con las acciones y disponibilidad de la vitamina D o su receptor VDR.
- Evaluar los efectos de los PFAS en la diversidad y función de la microbiota intestinal.
- Analizar la relación bidireccional entre la vitamina D y la microbiota intestinal.
- Dimensionar los hallazgos por su posible implicancia en la salud humana.

III. Metodología

Se emplea un diseño de revisión bibliográfica.

La búsqueda bibliográfica se realiza exclusivamente en la base de datos PubMed, por su enfoque en ciencias biomédicas y su acceso a artículos revisados por pares.

Se complementará con referencias cruzadas de los artículos seleccionados para identificar estudios relevantes adicionales. Se desarrolla una estrategia de búsqueda estructurada utilizando términos clave y operadores booleanos.

Los términos de búsqueda incluyen:

- Disruptores endocrinos: “PFAS” “PFOA”
- Vitamina D: “vitamin D”, “1,25(OH)D”, “25(OH)D”, “vitamin D receptor”, “VDR”.
- Microbiota intestinal: “gut microbiota”, “gut microbiome”, “dysbiosis”, “microbial diversity”.

Filtros aplicados:

- Tipo de publicación: Artículos originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis.
- Fecha: Publicaciones de los últimos 10 años (2015-2025) para garantizar información actualizada.
- Idioma: Artículos en inglés o español.
- Sujetos: Estudios en humanos, modelos animales, estudios *in vitro*, estudios *in silico*.

Dentro de los criterios de inclusión se consideran, estudios que investiguen los efectos de los PFAS en la vitamina D, la microbiota intestinal o la interacción entre ambos. También estudios que describen mecanismos biológicos específicos (p. ej., competencia por el receptor VDR, disbiosis, cambios en la expresión génica).

Exclusión de publicaciones no disponibles en texto completo, así como estudios con metodologías no validadas o con sesgos significativos a partir de la revisión primaria.

Selección de estudios, se revisan títulos y resúmenes para descartar artículos irrelevantes según los criterios de inclusión/exclusión.

Lectura en profundidad de artículos seleccionados para confirmar su relevancia y calidad.

Análisis cualitativo de los datos extraídos, agrupándolos en tres categorías principales:

1. Mecanismos de interacción entre PFAS y la vitamina D o su receptor VDR.
2. Interacción de PFAS con la microbiota intestinal, cambios en diversidad y conformación microbiana, alteraciones en metabolitos microbianos y modificaciones relacionadas.
3. Interacciones vitamina D y microbiota: efectos de la vitamina D en la composición microbiana y viceversa.

Finalmente se realiza la interpretación de datos que se presentan a continuación en forma de resultados y discusión.

IV. Resultados y discusión.

Durante la búsqueda bibliográfica no se encontraron publicaciones que evaluaran los tres elementos conjuntamente, PFAS, microbiota y 1,25-(OH)₂D₃, por lo que se presentan a continuación los artículos encontrados que analizan las relaciones entre microbiota y vitamina D, PFAS y microbiota, y PFAS y vitamina D.

1. Vínculos entre vitamina D y microbiota

Un estudio realizado en Alemania, en una cohorte humana de 1812 individuos, buscó identificar los loci del genoma humano que contribuyen a la β -diversidad de la microbiota. Las variantes en el gen que codifica VDR se encontraron entre los 42 loci significativos y explicaban el 0,75% de la variación en la cohorte. Siendo el cuarto conjunto de genes con mayor asociación a la β -diversidad. También se mostró que el VDR influye en taxones bacterianos individuales, especialmente el género *Parabacteroides*. El análisis genómico mostró que *Parabacteroides* contiene vías implicadas en el metabolismo de ácidos biliares. Los ácidos biliares secundarios, LCA y DCA, ambos producidos por la microbiota intestinal actúan como ligandos clave del VDR y como reguladores de su expresión (25).

Otro estudio en humanos observó que la suplementación con vitamina D (300000 UI en 4 semanas) cambió la composición de la microbiota intestinal en pacientes con EC en remisión, con un aumento de *Roseburia*, *Alistipes*, *Parabacteroides* y *Faecalibacterium* (26).

En dos grupos de ratones con delección selectiva de VDR, uno en epitelio intestinal y otro en células mieloides, el equipo de Chatterjee encontró una diferencia sustancial en los perfiles de metabolitos y la microbiota intestinal entre ambos grupos y un control. En el primer grupo se detectó una modificación del metabolismo de ácidos biliares, ácidos grasos de cadena larga, poliaminas y tocoferol, así como un aumento en la expresión de receptor X fernesioide (FXR). También se halló una alteración directa en los ácidos biliares secundarios que fueron más pronunciados en las hembras tendiendo a su acumulación. En lo que refiere la microbiota, la delección del VDR intestinal provocó disbiosis microbiana con una disminución de las bacterias productoras de butirato y una predominancia de taxones de *Clostridium*, *Eubacterium*, *Bacteroides*, *Tannerella* y *Prevotella*. Los autores refieren que la diferencia entre las comunidades microbianas podría estar relacionada con las diferencias en el metabolismo del triptófano, la poliamina y el tocoferol encontradas en el estudio. En este grupo se constató una tendencia creciente al aumento de *Escherichia coli*. A su vez se observó una tendencia decreciente en las poblaciones de *Prevotella dentalis* y *Akkermansia muciniphila* y *Parabacteroides*. Estas alteraciones no fueron observadas en ratones con alteración del VDR en células mieloides, en los que se observó disminución de N-acetilmuramato que podría estar asociada a la pérdida de *Lactobacillus acidophilus* (27). Un estudio previo realizado por Wu y colaboradores, en ratones con delección VDR reportó una mayor carga bacteriana en la mucosa intestinal y un aumento de *E. coli* y *Bacteroides*, así como una disminución de las bacterias productoras de butirato, *Butyrivibrio*. La eliminación del VDR en el epitelio intestinal disminuye la regulación de la autofagia, afectando la función de las células de Paneth (28). Estas, localizadas en el intestino delgado, producen importantes cantidades de AMPs que son secretados y retenidos por la capa mucosa firme que cubre el epitelio, por lo que se encuentran en menores niveles en el lumen, lo que puede explicar el número relativamente alto de bacterias que se encuentran allí, así como su mayor concentración en el colon. Por tanto, pueden desempeñar un papel en la conformación del perfil distintivo de la microbiota observado en los diferentes segmentos del intestino, así como controlar los niveles de bacterias asociadas al epitelio y por ende limitar la translocación de bacterias patógenas y comensales a través de la barrera intestinal.

1, 25(OH)₂ D induce la expresión de los genes que codifican para AMPs, se ha demostrado la capacidad de estas moléculas para inhibir bacterias patógenas.

Por ejemplo, los ratones knock out (KO) de catelicidina tuvieron mayor susceptibilidad a la infección por *E. coli* enterohemorrágica. Se ha encontrado que el receptor NOD2, media la respuesta de las células de Paneth a las bacterias luminales, la expresión de NOD2 también es inducida por 1,25-(OH)₂D₃. NOD2 se ha relacionado con la supervivencia de las células Treg intestinales, pacientes con EC con polimorfismos de NOD2 tienen un número reducido de Treg en la lámina propia (29).

En ratones KO para CYP27B1, la deficiencia de 1,25-(OH)₂D₃ resultó en una reducción en el grosor de la mucosa del colon y una mayor acumulación de *A. muciniphila*, lo que condujo a una mayor invasión de microorganismos en la mucosa con la consecuente inflamación en el colon. Los ratones KO para VDR y CYP27B1 presentan una menor expresión de E-cadherina en el epitelio intestinal y un menor número de DC tolerogénicas, lo que resulta en una mayor inflamación intestinal (26) (Ver Fig. 5).

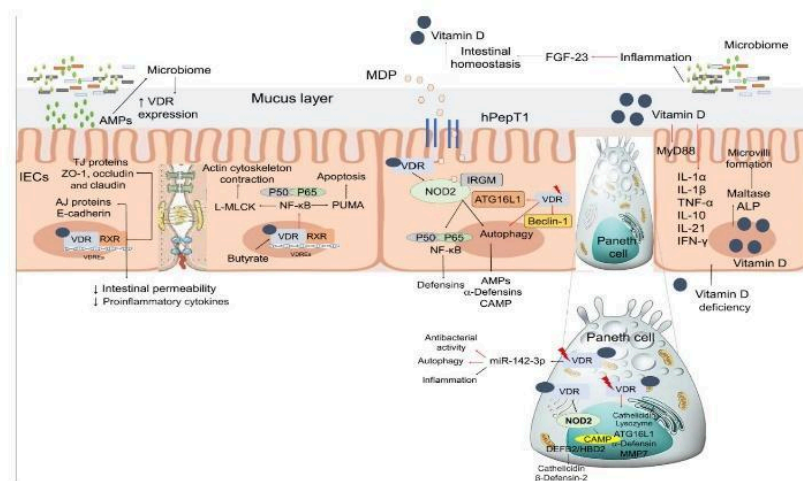


Figura 5. Imagen tomada de Aggeletopoulou et al., 2023.
Esquema de interacción de la vitamina D y la microbiota en la barrera epitelial intestinal.

Estudios han demostrado que las DC estimuladas con 1,25-(OH)₂D₃ expresan una mayor producción de IL-10 y una inhibición de la liberación de citocinas proinflamatorias, incluyendo el factor de necrosis tumoral TNF- α , IFN- γ e IL-12 (30)

La regulación de los niveles de vitamina D por la microbiota quedó evidenciada en un experimento realizado por Bora y colaboradores en ratones libres de gérmenes (GF). En los mismos, se constató que los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D, 24,25-dihidroxivitamina D y 1,25-dihidroxivitamina D eran bajos, presentando hipocalcemia, así como altos niveles de factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23). Una semana después de introducir microbiota

comensal, se normalizaron todos los valores tras un aumento transitorio del TNF- α en el colon y una reducción de los niveles de FGF23. Los niveles de vitamina D y calcio aumentaron tanto en hembras como en machos, pero las hembras tuvieron un aumento de 2 a 2,5 veces mayor. Se verificó que el estradiol aumentó la expresión del VDR y disminuyó la expresión de CYP24A1. Lo que sugiere una regulación directa del metabolismo de la vitamina D por la microbiota y por estrógeno (31).

2. Disruptores endocrinos tipo PFAS, Vitamina D, VDR, enzimas clave.

Una investigación que utilizó los datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) de EEUU del 2003 al 2010, detectó biomarcadores de PFAS en más del 98% de los 7040 participantes mayores de 12 años. Se investigaron 4 PFAS: PFOA, PFOS, PFHxS y PFNA con niveles promedio de 3,8, 14,5, 1,8 y 1,1 ng/mL respectivamente.

Se realizaron medidas del 25(OH)D sérico total, considerándose deficitarios valores inferiores a 50 nmol/L (20 ng/mL). Se encontró una concentración media de 64,5 nmol/L. Las concentraciones séricas más altas de PFOS se asociaron con concentraciones más bajas de vitamina D y mayor riesgo de deficiencia, la asociación fue más fuerte entre las personas blancas no hispanas, los mayores de 60 años y mujeres. En el análisis ajustado, cada aumento de PFOS al doble se asoció con 0,9 nmol/L niveles menores de 25(OH)D séricos. Esta asociación no se observó para los otros PFAS del estudio, de hecho, el PFHxS se asoció con mayores niveles de 25(OH)D (32).

Otro estudio realizado en base a datos del NHANES, de 2003 a 2018, esta vez empleando los datos de 2114 mujeres en menopausia, encontró una asociación inversa entre las concentraciones séricas de 25(OH)D y la exposición, tanto a compuestos PFAS individuales (PFOS y PFOA), como a mezclas de los cuatro compuestos PFAS, PFOA, PFHxS, PFOS y PFNA (33).

Otra investigación realizada también a partir de datos del estudio NHANES, de 2003 a 2018, incluyó a 3853 adultos mayores de 60 años. Reveló una asociación negativa entre PFOA, PFOS, PFNA y ácido acético 2-(N-metilperfluorooctanosulfonamida) (MeFOSAA) y las concentraciones séricas de vitamina D, efecto más pronunciado en mujeres y entre individuos con índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 . El PFOS presentó la concentración promedio más alta (17,31 ng/mL), seguido del PFOA (3,58 ng/mL), mientras que los valores medios de los

demás PFAS oscilaron entre 0,41 y 2,59 ng/mL. Los autores sugieren varios mecanismos por los que estos compuestos podrían afectar el metabolismo de la 25(OH)D y contribuir a su depleción, por ejemplo, al inhibir la transcripción o la actividad de las oxidasas del citocromo P450, o indirectamente, a través de alteraciones en la PTH y la homeostasis del calcio. Estudios previos en humanos observaron que la exposición a PFOS durante la adolescencia y la adultez temprana conduce a una reducción a largo plazo en la densidad de masa ósea (19).

Se ha propuesto que la menstruación es una vía para la eliminación de PFAS en mujeres premenopáusicas, estos mecanismos podrían mediar la correlación más robusta entre PFAS y niveles de 25(OH)D en mujeres mayores de 60 años (19).

Un estudio realizado sobre una cohorte de Wuhan, China, de 992 recién nacidos, determinó los niveles séricos en cordón umbilical de 25(OH)D₂ y 25(OH)D₃ y once PFAS.

Los cambios por duplicación en ácido perfluorotridecanoico (PFTrDA), PFHxS y PFOS se asociaron con un cambio del 6,04 al 9,05% en los niveles totales de 25(OH)D. PFHxS contribuyó con más de la mitad del efecto de la mezcla de PFAS. Los resultados sugieren que la exposición a PFAS podría alterar el estado de vitamina D en los recién nacidos (34).

Otro estudio prospectivo fue realizado en una cohorte de nacimientos en Shanghai en 746 pares madre-hijo. Se recolectó sangre materna durante el primer trimestre, se midieron diez congéneres de PFAS. Se midió 25(OH)D en suero materno durante el segundo trimestre. La deficiencia de Vitamina D se definió como <20 ng/mL y la insuficiencia < 30 ng/mL. A los 24 meses de nacer los niños fueron evaluados con la escala Bayley-III para valorar alteraciones del neurodesarrollo. El estudio mostró que el estado materno de 25(OH)D durante la gestación puede modificar la asociación entre la exposición prenatal a PFAS y la alteración del desarrollo neurológico. Los niños con exposición prenatal combinada a PFAS y niveles bajos de 25(OH)D materna tienen un mayor riesgo de desarrollo neurológico adverso en comparación con aquellos con niveles adecuados (35).

Di Nisio y colaboradores encontraron evidencia, *in silico* e *in vitro* de que las moléculas de PFOA compiten con el 1,25-(OH)₂D₃ en el mismo sitio de unión del VDR. Si bien la afinidad estimada del PFOA es menor que la vitamina D (9,0 kcal/mol, -12,1 kcal/mol respectivamente) la presencia de PFOA reduce la unión de 1,25-(OH)₂D₃ a su receptor. La unión de PFOA a VDR modifica la flexibilidad en la región bisagra del receptor y en el

dominio de transactivación C-terminal, esta interferencia provoca una respuesta alterada en los genes sensibles a la Vitamina D (17).

En un estudio realizado por el equipo de Azhagiya utilizando acoplamiento molecular *in silico*, se intentó identificar el subconjunto de PFAS, de los 5206 PFAS incluidos en el Panel de Control Comp-Tox de la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA) en 2019, que presentan una alta afinidad para unirse al VDR y podrían afectar su función. Ochenta y tres de los PFAS analizados tuvieron índices de acoplamiento más negativos que -8,07, es probable que interactúen con VDR en interacciones más fuertes o iguales que el PFOA, por lo que podrían afectar la función del VDR e interferir con los efectos beneficiosos de la vitamina D3 (18).

Un trabajo posterior, también con datos *in silico*, realizó el análisis de la interacción entre diferentes PFAS, y los sitios de unión ortostéricos y alostéricos del VDR.

Los investigadores proponen que PFOA y el PFOS no desplazan ni compiten eficazmente con el 1,25-(OH)₂D₃ en el sitio ortostérico, sino que pueden competir con el ligando alostérico LCA y desplazarlo fácilmente de su posición de unión debido a su afinidad relativamente menor. Los autores encontraron 130 PFAS que se unieron al sitio ortostérico del VDR con una puntuación de acoplamiento mayor que el calcitriol, con un rango de puntuaciones de acoplamiento de -12,4 kcal/mol a -14,7 kcal/mol, y por lo tanto podrían interactuar en el sitio de unión a la vitamina D con mayor afinidad que ésta (21).

3. Contaminantes tipo PFAS y su interacción con la microbiota

Lindell y su grupo realizaron un experimento para valorar la bioacumulación de PFAS en cepas bacterianas presentes y abundantes en la microbiota humana. Realizaron pruebas en cultivos anaerobios de comunidades sintéticas de 10 cepas agrupadas por similitud de tasa de crecimiento, con 4 PFAS individuales y una mezcla de 14 compuestos de PFAS (ITA-70). Nueve especies bacterianas *Bacteroides caccae*, *Bacteroides clarus*, *Bacteroides dorei*, *Bacteroides stercoris*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Odoribacter splanchnicus*, *Parabacteroides distasonis* y *Parabacteroides merdae*, bioacumularon PFNA y/o PFOA. El grado de bioacumulación durante 24 h para la exposición a 20 µM de PFNA varió del 25% (*P. distasonis*) al 74% (*O. splanchnicus*) y para 20 µM de PFOA del 23% (*P. merdae*) al 58% (*O. splanchnicus*) (36). Posteriormente, se evaluó la capacidad de

bioacumulación intra e interespecie para el secuestro de PFNA con 89 cepas microbianas que incluyeron las 14 cepas del cribado anterior, 66 cepas que representan aproximadamente el 70% de la abundancia de la microbiota intestinal humana sana, 10 cepas probióticas y 10 cepas bacterianas y 3 cepas de levadura aisladas del kéfir. El filo *Bacteroidota* mostró la acumulación más alta de PFNA. Se apreció una distribución bimodal, 51 cepas con baja acumulación de las cuales 84% eran Gram positivas y 38 cepas con alta acumulación de las cuales el 76% eran Gram negativas. También encontraron que las cepas de *E. coli* limitan la bioacumulación de PFAS a través de un mecanismo dependiente de las bombas de eflujo tipo TolC. Las cepas de *B. uniformis* se expusieron a 0,34 nM de PFNA, una concentración observada en muestras de agua en toda Europa y Estados Unidos, bioacumulando un 37% de PFNA. Cuando se probó para la mezcla de 14 PFAS, se comprobó mayor bioacumulación con el aumento de la longitud de la cadena. Mientras que el tipo silvestre de *E. coli* mostró una bioacumulación mínima, *E. coli* Δ tolC mutante y *B. uniformis* bioacumularon casi el 100% de PFAS con una longitud de cadena superior a 10 carbonos. Tras la bioacumulación, todas las células excepto *E. coli* de tipo silvestre mostraron disrupción y condensación del contenido citoplasmático, sugiriendo la interacción de PFAS con el contenido citosólico, como proteínas y otras macromoléculas. La metabolómica no dirigida mostró metabolitos con niveles alterados de aminoácidos aspartato, glutamato y glutamina, y quinurenina en las cepas bioacumuladoras. El aumento de los niveles de cadaverina, junto con la disminución de los niveles de glutamato y glutamina, indican una respuesta de *B. uniformis* como la observada en el estrés ácido (36). El estudio se completó con un experimento en ratones GF en dos grupos, unos fueron colonizados por 5 cepas bacterianas de alta acumulación y otro grupo con 5 cepas de baja acumulación. Al tratarlos con PFNA no modificaron su composición ninguno de los dos grupos, sin embargo, los colonizados con bacterias de baja acumulación mostraron una colonización dos veces mayor (36).

En un estudio realizado por el equipo de Rashid se analizó la composición de la microbiota con secuenciación del gen ARNr 16S y perfilado de metabolitos no dirigidos, para valorar el efecto de la exposición a los PFAS, PFOS y GenX en ratones CD-1. GenX es un PFAS de cadena corta, que se introdujo como un sustituto de PFOA en teflón. Se seleccionaron dosis en base a estudios previos en poblaciones expuestas a través del entorno y la ocupación. Se administraron durante 14 días por vía oral PFOS, 5 mg/kg, 10 mg/kg y 20 mg/kg; y para GenX, 10 mg/kg, 20 mg/kg y 100 mg/kg; se establecieron también dos grupos control. El

análisis de β diversidad de la microbiota de colon e intestino delgado reveló efectos diferenciales para las diversas concentraciones de PFOS y GenX en la microbiota de los ratones. GenX mostró un efecto más fuerte en la β diversidad en comparación con PFOS, más significativo en el intestino delgado que el colon. No se evidenciaron efectos sobre la diversidad alfa ni para GenX ni para PFOS. En cambio, sí se observaron cambios en la abundancia taxonómica a nivel de filo, familia y género en la microbiota recolectada de intestino delgado y colon expuestos a PFOS y GenX. En términos generales y para ambos productos, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcaceae* y *Pseudomonadaceae* se asociaron positivamente a mayores niveles de PFAS. En el intestino delgado tras la dosis ascendente de PFOS se observó un aumento significativo en la abundancia de los géneros *Ralstonia*, *Staphylococcus*, *Akkermansia* y una reducción significativa en la abundancia de *Limosilactobacillus* y *Lactobacillus*. En el colon, PFOS elevó significativamente la abundancia para los géneros *Escherichia*, *Shigella*, *Bilophila* y *Parabacteroides*, y redujo la de *Limosilactobacillus*, *Neglecta*, *Ligilactobacillus*, *Ihubaccter*, *Parasutterella* y *Lactobacillus*. Concentraciones ascendentes de GenX en el intestino delgado provocaron un aumento en las abundancias de *Clostridium*, *Alistipes* y *Flinibacter*. En el colon, aumentó la abundancia de *Clostridioides* y disminuyó significativamente la de *Limosilactobacillus*. A concentraciones más altas de PFOS, se observaron ligeras disminuciones en la abundancia de *Bacillota* en el intestino delgado y el colon, así como un ligero aumento en la abundancia de *Bacteroidota* en el intestino delgado. Sin embargo, las abundancias relativas tanto de *Bacteroidota* como las de *Bacillota* se mantuvieron estables. En general, la exposición a estos compuestos suprimió poblaciones de taxones beneficiosos, como *Lactobacillus*, *Limosilactobacillus* y *Ligilactobacillus*, y condujo a aumentos en clados patógenos oportunistas, como *Streptococcus* y *Turicibacter*. Los análisis del metaboloma mostraron que los aumentos de GenX provocaron en el intestino delgado un aumento en 60 vías metabólicas y una reducción en 5, incluyendo las relacionadas con la biosíntesis de glutamato y glutamina, la degradación de nucleótidos de purina, biosíntesis de tetrapirrol y cobalamina (vitamina B12), y la biosíntesis de aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) y aminoácidos aromáticos (AAA). La exposición a PFOS alteró solo 21 vías microbianas en el intestino delgado, la mayoría de ellas fueron de biosíntesis de AAA, biosíntesis de BCAA y vías involucradas en la biosíntesis de L-arginina y L-lisina. En el colon, la presencia de PFOS enriqueció varias vías microbianas implicadas en la fermentación de piruvato para butanoato

y acetona, la fermentación de L-lisina para butanoato y acetato, las vías de degradación de D-glucarato y D-galactato, principalmente vías de fermentación y oxidación (37).

Otro experimento realizado para determinar si el PFOS influye en el microbioma intestinal, el metabolismo y el metaboloma del hospedador, se realizó en ratones machos, en los que se administró una dieta con 0,003%, 0,006% o 0,012% de PFOS por 3 semanas y se comparó con un grupo control. Los grupos expuestos mostraron un marcado cambio en el microbioma intestinal en comparación con los controles, cambios dosis-dependientes en las vías metabólicas hepáticas, incluyendo las implicadas en el metabolismo lipídico, el estrés oxidativo, la inflamación, el ciclo del ácido tricloroacético (ATC), la glucosa y metabolismo de aminoácidos. Los cambios en el metaboloma se correlacionaron con cambios en los genes que regulan estas vías. El análisis de los datos de secuenciación del gen ARNr 16S reveló una clara separación de las comunidades microbianas entre los ratones control y los tratados con PFOS, tanto a nivel de filo como de género, caracterizado por una disminución de *Bacillota* y un aumento de *Bacteroidota*. Se indujeron los géneros *Clostridium* grupo XIVb, *Clostridium* grupo XI, *Clostridium* grupo XIVA y *Streptococcus*, y redujo los géneros *Flavonifractor* y *Alistipes*. La exposición a dosis bajas de PFOS en la dieta afectó al metaboloma del hospedador, con cambios en el estado redox intracelular, estrés oxidativo y en la alteración de la homeostasis lipídica en el hígado. Se pudieron identificar correlaciones entre los cambios en el microbioma intestinal y los perfiles metabólicos alterados con PFOS (0,003%). Posteriormente se analizó el contenido cecal constatándose una disminución significativa en el metabolismo general de la comunidad bacteriana cecal (38).

Un experimento realizado en 10 ratones macho C57BL/6J a los que se administró 1 ppm de PFOA en agua potable durante cuatro semanas, realizó un análisis integrativo del microbioma intestinal y el metaboloma para revelar los efectos del PFOA. El análisis discriminante lineal de tamaño del efecto (LefSe) mostró que cinco grupos bacterianos se enriquecieron en los ratones tratados con PFOA, entre ellos *Alistipes*, *Lachnospiraceae* UCG 004, *Clostridium* y seis géneros se redujeron, *Tyzzellerella*, *Eubacterium coprostanoligenes*, *Intestinimonas*, *Clostridium leptum*, *Roseburia* y *Turicibacter*. En el análisis de metabolitos el grupo expuesto se separó del grupo control. El metabolismo de la cisteína y la metionina se alteró por la exposición al PFOA. Tres ácidos biliares fecales se redujeron significativamente por la exposición al PFOA: el ácido glicodesoxicólico, el ácido beta-hiodesoxicólico y el ácido

gamma-muricólico. En plasma se encontró que el metabolismo del nicotinato y la nicotinamida e histidina se vieron alterados por la exposición al PFOA. Dos ácidos biliares, el ácido ursocólico y el DCA, disminuyeron significativamente en el grupo tratado con PFOA, en consonancia con la disminución del N-óxido de trimetilamina (TMAO) y el aumento de la colina. A su vez, 94 metabolitos hepáticos mostraron cambios significativos. Se observó una alteración significativa de la biosíntesis de arginina, el ácido tauroursodesoxicólico y el ácido tauroquenodesoxicólico, los cuales redujeron su concentración por la exposición al PFOA, junto con disminuciones en dos metabolitos del triptófano, el ácido 3-indolacrílico y el ácido 3-indolacético y un aumento en la taurina (39).

Un experimento realizado en ratones con altos niveles de colesterol LDL y VLDL, a los que se expuso durante 7 semanas a la mezcla de PFAS: PFOA, PFOS, PFHxS, PFNA y GenX, mostró que los niveles circulantes de PFOA y PFOS fueron más elevados en hembras, así como los niveles de colesterol LDL y VLDL, aunque en ambos sexos superiores a los controles. Los niveles circulantes de ácidos biliares totales también fueron significativamente mayores en los ratones expuestos a PFAS en comparación con los ratones control, y mucho mayores en hembras tanto para conjugados como no conjugados. El único ácido biliar primario que presentó menor concentración en los animales expuestos a PFAS fue el CDCA, que estuvo casi ausente en los ratones expuestos a PFAS en comparación con los ratones de control (40). Los transportadores de eflujo ileal MRP3 y OST α/β se regularon positivamente en los ratones expuestos a PFAS, lo que condujo a una mayor reabsorción y una menor excreción de ácidos biliares. Estos transportadores se rigen por mecanismos de control transcripcional que actúan a través de vías de receptores nucleares. Los efectos de la exposición a PFAS en estas vías pueden ser directas o debidas a alteraciones inducidas en los mediadores de señalización, incluidos los ácidos biliares. La principal vía responsable de la regulación de los ácidos biliares es a través de FXR, que detecta niveles elevados de ácidos biliares y activa mecanismos de retroalimentación negativa (40).

Un estudio longitudinal en humanos, evaluó la asociación entre la exposición inicial a PFAS y la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) en 4 años de seguimiento y su posible mediación por el microbioma intestinal y los niveles de metabolitos circulantes. Se realizó el seguimiento de 78 participantes entre 17 y 22 años predominantemente hispanos de una subcohorte del Estudio de Salud Infantil del Sur de California (CHS) que fueron reclutados

entre 2014 y 2018, con el antecedente de sobrepeso u obesidad en la adolescencia temprana. Se midieron siete PFAS plasmáticos y se realizó metabolómica plasmática no dirigida. La microbiota intestinal se caracterizó mediante secuenciación del gen ARNr 16S y se estimó la TFG_e durante el seguimiento. Se encontraron asociaciones entre la exposición a PFAS y el deterioro de las TFG_e. Cada aumento de la desviación estándar en la puntuación inicial de carga de PFAS se asoció con una TFG_e un 2,4% menor en el seguimiento. En este estudio se encontró que la asociación entre la puntuación de carga de PFAS, un indicador de la exposición general a PFAS, y el TFG_e estaba mediada por un componente conjunto de microbioma-metabolito y un componente metabólico individual. El componente conjunto se caracterizó por la disminución de los niveles de varias bacterias de la familia *Lachnospiraceae*, frecuentemente reducido en individuos con enfermedad renal crónica (ERC) y en roedores con uremia. Las bacterias de esta familia son productoras de AGCC, que reducen la inflamación y el estrés oxidativo y el riesgo de progresión de la ERC. También se encontraron mayores niveles de succinato (metabolito intermediario en la producción de butirato), retinoato y ácido dodecanoico. El componente metabólico, caracterizado por un aumento de hipotaurina y del ácido ursacólico, un ácido biliar secundario. Ambos componentes mediaron el 38% y el 50% del efecto entre la puntuación de carga de PFAS y la TFG_e, respectivamente. Se ha demostrado que el ácido dodecanoico está asociado con daño renal e inflamación. Un estudio previo encontró que el aumento de ácido dodecanoico estaba asociado con la reducción de la abundancia de una bacteria protectora de la familia *Oscillospiraceae*, que apareció reducida en este estudio de forma no significativa (41)

V. Conclusiones

Alteración de los niveles de Vitamina D por PFAS Se puede apreciar una asociación entre PFAS y los niveles séricos de 25(OH)D evidenciada en varios estudios epidemiológicos. Principalmente se apreció para PFAS de cadena de carbono larga (PFOS, PFOA y PFHxS) una disminución de los niveles séricos de 25(OH)D. Se identifican grupos de mayor vulnerabilidad, como adultos mayores de 60 años, mujeres posmenopáusicas, personas con IMC > 30. Por otra parte, se pudo apreciar un posible efecto en la salud materno fetal

producido por PFAS y potenciado por niveles insuficientes de vitamina D y que redundó en una alteración del neurodesarrollo infantil.

Interferencia directa con el Receptor de Vitamina D (VDR) Estudios *in silico* e *in vitro* han demostrado que varias moléculas de PFAS pueden unirse al VDR, compitiendo directamente con su ligando natural, 1,25-(OH)₂D₃, o con ligandos alostéricos como el ácido litocólico. Esta interacción altera la conformación y la función transcripcional del receptor, afectando posiblemente la expresión de genes clave para la homeostasis del calcio, la función inmune y el metabolismo.

Inducción de Disbiosis Intestinal. La exposición a PFAS provoca cambios significativos en la composición y función de la microbiota intestinal. En diversos estudios se observó alteración de la beta diversidad microbiana entre ratones expuestos y controles para PFAS heredados y de nueva generación como el GenX. Se observa una tendencia general hacia la disminución de microorganismos beneficiosos como *Lactobacillus* y bacterias productoras de butirato (*Roseburia*) así como un incremento de bacterias potencialmente patógenas o proinflamatorias (*Alistipes*, *Shigella*).

Alteración del Metaboloma. La disbiosis inducida por PFAS se correlaciona con alteraciones en el metaboloma. Se aprecia en repetidos estudios una modificación en el metabolismo de los ácidos biliares primarios y secundarios, lípidos, aminoácidos y un aumento del estrés oxidativo, creando un perfil metabólico adverso que podría mediar parte de la toxicidad de estos compuestos. Es de destacar que los estudios aquí revisados que evalúan los efectos de los PFAS sobre la microbiota se realizaron en un periodo de exposición corto, cuando la característica de estas sustancias es su persistencia y ubicuidad, por lo que los efectos podrían ser de mayor magnitud que la representada en los modelos.

Efectos individuales Los estudios *in silico* nos brindan información de cómo es plausible la interacción entre PFAS y el VDR y por lo tanto afectar a su funcionalidad. Por otra parte, otro modelo en cultivo celular nos muestra la posible interacción entre varios PFAS y bacterias como las que integran nuestra microbiota, depositándose en el citoplasma y alterando su

funcionalidad. En este segundo caso la exposición fue a dosis similares a las que actualmente se pueden detectar en el agua, encontrándose alteración celular a dosis que podrían considerarse seguras, lo que conduce a plantearnos si existen tales dosis de exposición segura para estos compuestos. Gracias a estos modelos podemos comprender que el efecto de PFAS es independiente en el sistema vitamina D y en el sistema microbiota, aunque ambos esten interrelacionados.

Sinergia. “El todo es más que la suma de sus partes” Aunque la investigación actual aborda las interacciones de manera dual (PFAS-Vitamina D o PFAS-Microbiota), los estudios muestran una interconexión funcional. Tanto el déficit de vitamina D como la disbiosis afectan la integridad de la barrera intestinal, la regulación del sistema inmune y el metabolismo. Por lo tanto, es plausible que los efectos adversos de los PFAS se vean amplificados por la alteración simultánea de estos dos sistemas homeostáticos cruciales que comparten múltiples sistemas de regulación.

Patología humana Es difícil estimar la correlación entre la exposición a PFAS y su efecto y consecuencias en la biología humana y su funcionalidad. Durante este trabajo se atendió tangencialmente a los daños conocidos por PFAS de forma directa sobre la función renal, hepática, el sistema nervioso, sistema inmune, alteración en desarrollo fetal, asociación con varios tipos de cáncer, disfunciones endocrinas y colitis ulcerosa. Si consideramos que altera la composición y funcionalidad de la microbiota, lo que se ha relacionado con más de 300 enfermedades, podemos ampliar el rango de patologías a las que se vincula.

Si ahora agregamos que genera alteración y disfunción en el sistema Vitamina D/ VDR que regula del 0,8 al 5% de todo el genoma humano, especialmente su influencia sobre el sistema inmune y la homeostasis de calcio, podemos asumir que los problemas de salud en humanos que genera la contaminación por PFAS todavía están lejos de comprenderse en su totalidad.

Bibliografía

1. Álvarez, J., Real, F., Guarner, F., Gueimonde, M., Rodríguez, J. de Pipaon, M., et al (2021). Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología*, 44(7), 519-535.
<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>
2. Carlberg C. (2022). Vitamin D in the Context of Evolution. *Nutrients*, 14(15), 3018.
<https://doi.org/10.3390/nu14153018>
3. Guarner, F. (2020). Simbiosis en el tracto gastrointestinal humano. *Nutrición Hospitalaria*, 37(SPE2), 34-37.
<https://doi.org/10.20960/nh.03354>
4. Donaldson, G., Lee, S., & Mazmanian, S. (2016). Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nature Reviews Microbiology*, 14(1), 20-32. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3552>
5. Gomez, A., Petrzelkova, K., Burns, M., Yeoman, C., Amato, K., Vlckova, K. et al (2016). Gut microbiome of coexisting BaAka pygmies and bantu reflects gradients of traditional subsistence patterns. *Cell reports*, 14(9), 2142-2153. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.02.013>
6. Siddiqui, M. T., & Cresci, G. (2021). The Immunomodulatory Functions of Butyrate. *Journal of inflammation research*, 14, 6025–6041. <https://doi.org/10.2147/JIR.S300989>
7. Long, X. Q., Liu, M. Z., Liu, Z. H., Xia, L. Z., Lu, S. P., Xu, et al (2023). Bile acids and their receptors: Potential therapeutic targets in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*, 29(27), 4252–4270. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i27.4252>
8. Bikle D. D. (2014). Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chemistry & biology*, 21(3), 319–329.
<https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.12.016>(<https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.12.016>)
9. Carlberg, C., Raczky, M., & Zawrotna, N. (2023). Vitamin D: A master example of nutrigenomics. *Redox biology*, 62, 102695. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102695>
10. Athanassiou, L., Mavragani, C. P., & Koutsilieris, M. (2022). The Immunomodulatory Properties of Vitamin D. *Mediterranean journal of rheumatology*, 33(1), 7–13. <https://doi.org/10.31138/mjr.33.1.7>
11. Ismailova, A., & White, J. H. (2022). Vitamin D, infections and immunity. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 23(2), 265–277. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09679-5>
12. Prabhu, A., Luu, W., Sharpe, L., & Brown, A. (2016). Cholesterol-mediated Degradation of 7-Dehydrocholesterol Reductase Switches the Balance from Cholesterol to Vitamin D Synthesis. *The Journal of biological chemistry*, 291(16), 8363–8373. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.699546>
13. Bouillon, R., Carmeliet, G., Verlinden, L., van Etten, E., Verstuyf, A., Luderer, et al. (2008). Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine reviews*, 29(6), 726–776.
<https://doi.org/10.1210/er.2008-0004>
14. Caccamo, D., Ricca, S., Currò, M., & Ientile, R. (2018). Health Risks of Hypovitaminosis D: A Review of New Molecular Insights. *International journal of molecular sciences*, 19(3), 892.
<https://doi.org/10.3390/ijms19030892>

15. Mizwicki, M., Keidel, D., Bula, C., Bishop, J., Zanello, L., Wurtz, A., et al (2004). Identification of an alternative ligand-binding pocket in the nuclear vitamin D receptor and its functional importance in 1 α , 25(OH) $_2$ -vitamin D $_3$ signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(35), 12876–12881. <https://doi.org/10.1073/pnas.0403606101>
16. Bscheider, M., & Butcher, E. C. (2016). Vitamin D immunoregulation through dendritic cells. *Immunology*, 148(3), 227-236. <https://doi.org/10.1111/imm.12610>
17. Di Nisio, A., Rocca, M., De Toni, L., Sabovic, I., Guidolin, D., Dall'Acqua, S., et al (2020). Endocrine disruption of vitamin D activity by perfluoro-octanoic acid (PFOA). *Scientific reports*, 10(1), 16789. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74026-8>
18. Azhagiya, E., Durkin, K., La Merrill, M., Furlow, J. D., Wang, J., & Smith, M. (2023). The vitamin D receptor as a potential target for the toxic effects of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs): An in-silico study. *Environmental research*, 217, 114832. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.114832>
19. Zhao, H., Ren, Y., Ni, J., Fang, L., Zhang, T., Wang, M., et al. (2024). Sex-specific association of per-and polyfluoroalkyl substances (PFAS) exposure with vitamin D concentrations in older adults in the USA: an observational study. *Environmental Health*, 23(1), 100. <https://doi.org/10.1186/s12940-024-01140-9>
20. Fischer, F., Pierzchalski, A., Riesbeck, S., Aldehoff, A., Castaneda-Monsalve, V., Haange, et al (2024). An in vitro model system for testing chemical effects on microbiome-immune interactions - examples with BPX and PFAS mixtures. *Frontiers in immunology*, 15, 1298971. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1298971>
21. Roy, S., Moran, J., Danasekaran, K., O'Brien, K., & Dakshanamurthy, S. (2024). Large-Scale screening of Per-and polyfluoroalkyl substance binding interactions and their mixtures with nuclear receptors. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(15), 8241. <https://doi.org/10.3390/ijms25158241>
22. Liu, Y., Yu, G., Zhang, R., Feng, L., & Zhang, J. (2023). Early life exposure to low-dose perfluorooctane sulfonate disturbs gut barrier homeostasis and increases the risk of intestinal inflammation in offspring. *Environmental pollution*, 329, 121708. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2023.121708>
23. Nicole W. (2020). Breaking It Down: Estimating Short-Chain PFAS Half-Lives in a Human Population. *Environmental health perspectives*, 128(11), 114002. <https://doi.org/10.1289/EHP7853>
24. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (EFSA CONTAM Panel), Schrenk, D., Bignami, M., Bodin, L., Chipman, J., del Mazo, J., Schwerdtle, T. et al (2020). Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food. *EFSA journal*, 18(9), e06223. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6223>
25. Wang, J., Thingholm, L., Skiecevičienė, J., Rausch, P., Kummen, M., Hov, J. et al (2016). Genome-wide association analysis identifies variation in vitamin D receptor and other host factors influencing the gut microbiota. *Nature genetics*, 48(11), 1396–1406. <https://doi.org/10.1038/ng.3695>
26. Aggeletopoulou, I., Marangos, M., Assimakopoulos, S., Mouzaki, A., Thomopoulos, K., & Triantos, C. (2023). Vitamin D and microbiome: molecular interaction in inflammatory bowel disease pathogenesis. *The American Journal of Pathology*, 193(6), 656-668. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2023.02.004>

27. Chatterjee, I., Lu, R., Zhang, Y., Zhang, J., Dai, Y., Xia, Y. et al (2020). Vitamin D receptor promotes healthy microbial metabolites and microbiome. *Scientific Reports*, 10(1), 7340.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-64226-7>
28. Wu, S., Zhang, Y., Lu, R., Xia, Y., Zhou, D., Petrof, E., et al. Intestinal epithelial vitamin D receptor deletion leads to defective autophagy in colitis. *Gut*, 64(7), 1082-1094. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307436>
29. Wells, J., Brummer, R., Derrien, M., MacDonald, T., Troost, F., Cani, P., et al (2017). Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 312(3), G171-G193. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00048.2015>
30. Barragan, M., Good, M., & Kolls, J. K. (2015). Regulation of Dendritic Cell Function by Vitamin D. *Nutrients*, 7(9), 8127–8151. <https://doi.org/10.3390/nu795383>
31. Bora, S., Kennett, M., Smith, P., Patterson, A., & Cantorna, M. (2018). The gut microbiota regulates endocrine vitamin D metabolism through fibroblast growth factor 23. *Frontiers in immunology*, 9, 408.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00408>
32. Etzel, T., Braun, J., & Buckley, J. (2019). Associations of serum perfluoroalkyl substance and vitamin D biomarker concentrations in NHANES, 2003-2010. *International journal of hygiene and environmental health*, 222(2), 262–269. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.11.003>
33. Huang, H., Ma, J., Du, L., Xu, Z., Tang, X., Qiu, C. et al (2025). Associations of exposure to individual polyfluoroalkyl substances and their mixtures with vitamin D biomarkers in postmenopausal women. *Ecotoxicology and environmental safety*, 294, 118103. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2025.118103>
34. Liu, H., Huang, Y., Pan, Y., Cheng, R., Li, X., Li, Y., Lu, S., Zhou, A., Dai, J., & Xu, S. (2023). Associations between per and polyfluoroalkyl ether sulfonic acids and vitamin D biomarker levels in Chinese newborns. *The Science of the total environment*, 866, 161410. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.161410>
35. Gao, Y., Zhang, Y., Luo, J., Mao, D., Lei, X., Shanghai Birth Cohort et al (2024). Effect modification by maternal vitamin D status in the association between prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances and neurodevelopment in 2-year-old children. *Environment international*, 185, 108563.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108563>
36. Lindell, A., Griebhammer, A., Michaelis, L., Papagiannidis, D., Ochner, H., Kamrad, S., et al. (2025). Human gut bacteria bioaccumulate per- and polyfluoroalkyl substances. *Nature microbiology*, 10(7), 1630–1647.
<https://doi.org/10.1038/s41564-025-02032-5>.
37. Rashid, F., Dubinkina, V., Ahmad, S., Maslov, S., & Irudayaraj, J. (2023). Gut microbiome-host metabolome homeostasis upon exposure to PFOS and GenX in male mice. *Toxics*, 11(3), 281.
<https://doi.org/10.3390/toxics11030281>
38. Zhang, L., Rimal, B., Nichols, R., Tian, Y., Smith, P., Hatzakis, E., et al (2020). Perfluorooctane sulfonate alters gut microbiota-host metabolic homeostasis in mice. *Toxicology*, 431, 152365.
<https://doi.org/10.1016/j.tox.2020.152365>

39. Gao, B., Chen, L., Xu, W., Shan, J., Shen, W., & Gao, N. (2023). Effects of Perfluorooctanoic Acid on Gut Microbiota and Microbial Metabolites in C57BL/6J Mice. *Metabolites*, 13(6), 707. <https://doi.org/10.3390/metabo13060707>
40. Roth, K., Yang, Z., Agarwal, M., Birbeck, J., Westrick, J., Lydic, T., et al (2024). Exposure of L dlr^{-/-} Mice to a PFAS Mixture and Outcomes Related to Circulating Lipids, Bile Acid Excretion, and the Intestinal Transporter ASBT. *Environmental Health Perspectives*, 132(8), 087007. <https://doi.org/10.1289/ehp14339>
41. Hampson, H., Li, S., Walker, D., Wang, H., Jia, Q., Rock, et al (2024). The potential mediating role of the gut microbiome and metabolites in the association between PFAS and kidney function in young adults: A proof-of-concept study. *The Science of the total environment*, 954, 176519. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.176519>

Anexo I Tabla de abreviaturas

Abreviatura	Término completo
1,25(OH)2D3	calcitriol (1-alfa,25-dihidroxicolecalciferol)
25(OH)D	calcifediol
7DHC	7-dehidrocolesterol
7DHC-R7-reductasa	7-dehidrocolesterol reductasa
AAA	Aminoácidos Aromáticos
AC	ácido cólico
ADN	ácido desoxirribonucleico
AGC	ácido glicocólico
AGCC	ácido graso de cadena corta
AMPs	péptidos antimicrobianos
ATC	ácido taurocólico
ATP	Adenosin trifosfato
BCAA	Aminoácidos de Cadena Ramificada
CAMP	Péptido antimicrobiano de catelicidina
CAR	Receptor Constitutivo de Androstano
CDCA	ácido quenodesoxicólico
COP	contaminantes orgánicos persistentes
CPA	Células Presentadoras de Antígenos
CYP	Citocromo P450

CYP7A1	colesterol 7 alfa-hidroxilasa
CYP27A1	esterol 27-hidroxilasa
D2	ergocalciferol, vitamina D2
D3	colecalfiferol, vitamina D3
DC	Células Dendríticas
DCA	ácido desoxicólico
DEFB2/4	gen de las defensinas beta
EC	enfermedad de Crohn
EPA	Agencia de Protección Ambiental
ERC	enfermedad renal crónica
FBP1	fructosa-bisfosfatasa 1
FXR	receptor X fernesioide
GF	germen free, libre de gérmenes
GH	Hormona del crecimiento
GSEA	Análisis Funcional de Genes
HBD2	beta defensina humana
HFPO-DA	sal de amonio del ácido dímero de óxido de hexafluoropropileno
HLA	antígeno leucocitario humano
IBD	Inflammatory Bowel Disease, enfermedad inflamatoria intestinal
IFN-γ	Interferón gamma
IgA	inmunoglobulina A

IGF-I	factor de crecimiento insulínico tipo 1
IL	interleucina
IMC	índice de masa corporal
INSR	receptor de insulina
LCA	ácido litocólico
LefSe	discriminante lineal de tamaño del efecto
LPS	lipopolisacárido
MDP	muramil dipéptido
MeFOSAA	2-(N-Methyl Perfluorooctano Sulfonamida) ácido acético
MHC	complejo mayor de histocompatibilidad
NASH	esteatohepatitis no alcohólica
NF-κB	factor nuclear kappa B
NK	células asesinas naturales
NR	Receptor Nuclear
PFAS	Sustancias Perfluoroalquiladas
PFBA	ácido perfluorobutanoico
PFHxS	ácido perfluorohexanosulfónico
PFKFB4	6-fosfofructo-2-quinasa/fructosa-2,6-bifosfatasa 4
PFNA	Ácido perfluorononanoico
PFOA	Ácido Perfluorooctanoico
PFOS	Perfluorooctano sulfonato

PFTTrDA	ácido perfluorotridecanoico
PTH	Hormona Paratiroidea
PXR	Receptor de Pregnano X
ROS	Especies reactivas de oxígeno
RRP	receptor de reconocimiento de patrones
RXR	Receptor de Retinoide X
TFGe	Tasa de filtrado glomerular estimado
Th1	linfocitos T helper 1
Th2	linfocitos T helper 1
Th17	linfocitos T helper 17
TLR	receptor tipo Toll
Treg	células T reguladoras
UV-B	Ultravioleta B
VDR	Receptor de Vitamina D
VDRE	elementos de respuesta a la vitamina D