

TRABAJO DE FIN DE GRADO
GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

CURSO 2018/19



Universidad de Valladolid

Microbiota intestinal. Papel en la salud digestiva y en
las enfermedades neurológicas.

Alumno: Salvador de Gracia Galmés

Tutor: Emiliano José Quinto Fernández

Resumen

El tracto gastrointestinal y la microbiota presente en él constituyen un complejo ecosistema que se implementa desde el nacimiento y se caracteriza en función de los diferentes factores genéticos y ambientales. El microbioma intestinal interactúa con el huésped y tiene el potencial de inducir una respuesta que puede interferir en su estado de eubiosis o su estado de disbiosis. Dichas respuestas se generan a través de mecanismos que incumben al sistema inmune, en el caso de las enfermedades inflamatorias intestinales; a la función celular, en el caso del cáncer colorrectal; y al sistema nervioso central, en el caso de la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer.

Palabras clave: microbiota, caracterización del microbioma, eubiosis y disbiosis, sistema inmune, función celular, sistema nervioso central.

Abstract

The gastrointestinal tract and the microbiota within it happen to be a complex ecosystem which is established from birth and is characterized depending on the different genetic and environmental factors. The gut microbiome interacts with the host and has the potential to induce a response that may interfere on his eubiosis status or his dysbiosis status. This responses are generated in different ways which concern the immune system, in the case of inflammatory bowel diseases; the cellular function, in the case of colorectal cancer; and the central nervous system, in the case of the Parkinson's disease and the Alzheimer's disease.

Keywords: microbiota, microbiome characterization, eubiosis and dysbiosis, immune system, cellular function, central nervous system.

Contenido

1. Justificación	5
2. Objetivos.....	5
3. El microbioma y el epitelio intestinal.....	6
4. Caracterización del microbioma	12
4.1 Caracterización interindividual	12
4.2 Caracterización intraindividual	13
5. Enfermedades inflamatorias intestinales	16
6. Cáncer colorrectal.....	22
7. El eje intestino-cerebro	25
8. Enfermedad de Alzheimer.....	27
9. Enfermedad de Parkinson.....	29
10. Conclusiones	32
Bibliografía.....	33

1. Justificación

Todos los organismos pluricelulares están rodeados con infinidad de microorganismos e interactúan con ellos, y por supuesto el ser humano no es excepción. Cada parte de nuestro cuerpo que esté en contacto o se comunique con el entorno se encuentra colonizado, incluido el tracto gastrointestinal.

Se cree que la composición de la microbiota juega un papel fundamental en muchos procesos patológicos humanos. Por ello describir la complejidad y la ecología del microbioma intestinal, además de sus interacciones con el epitelio intestinal y el resto del organismo es importante para determinar el estado de salud o de enfermedad de los sujetos.

En los últimos años han emergido gran cantidad de estudios que buscan la relación entre el microbioma y gran variedad de dolencias. En este caso, se pone el foco en algunas patologías que son mayoritariamente prevalentes en los países industrializados y de gran importancia en el ámbito de la salud digestiva y las enfermedades neuronales, como las enfermedades inflamatorias intestinales y las enfermedades neurodegenerativas.

2. Objetivos

- Comprender la anatomía, fisiología del epitelio intestinal y las estrategias del sistema inmune para contener a la población microbiana.
- Averiguar el funcionamiento del microbioma y del epitelio intestinal en estado de salud y como interactúan
- Esclarecer cómo el sistema inmune dirige la dinámica microbiana para mantener la homeostasis y cómo el fracaso de éste sistema, puede llevar al estado de enfermedad.
- Encontrar la relación entre el aumento y/o disminución de ciertas poblaciones bacterianas con un mayor riesgo de contraer enfermedades.
- Determinar las vías por las cuales el microbioma puede influir en la replicación celular y la señalización neuronal.

3. El microbioma y el epitelio intestinal

El intestino humano es el órgano que contiene la mayor población de microorganismos de todo nuestro cuerpo, ya que acoge aproximadamente cien billones de microbios (1), lo cual representa el 70% de toda la microbiota del ser humano. Todos ellos pertenecen a 500 especies que se encuentran comprendidas en 9 filos diferentes: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia, Cyanobacteria, Fusobacteria, Spirochaetes y Saccharibacteria (anteriormente conocida como TM7) (2).

En condiciones normales, de los mencionados filos, la gran mayoría de especies identificadas pertenecen a los filos de Firmicutes y Bacteroidetes (3), aunque los datos de los investigadores varían entorno a la población total que pertenece a estas dos filas, desde un 70% (3) hasta un 90% (4). Del filo Firmicutes los géneros más relevantes son *Alistipes*, *Bacteroides* y *Prevotella* y en el filo de los Bacteroidetes son *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Coprococcus*, *Dorea*, *Blautia*, *Roseburia*, *Ruminococcus* y *Faecalibacterium* (5).

Cabe tener en cuenta que, de las 500 especies bacterianas presentes en el intestino del ser humano que han sido identificadas, cada ser humano suele presentar alrededor de 150-400 (6), ya que como se explica mas adelante, existe una caracterización intraindividual en la que el propio organismo evoluciona a lo largo de su vida y una caracterización interindividual, es decir, la predisposición genética y ambiental de cada individuo por separado.

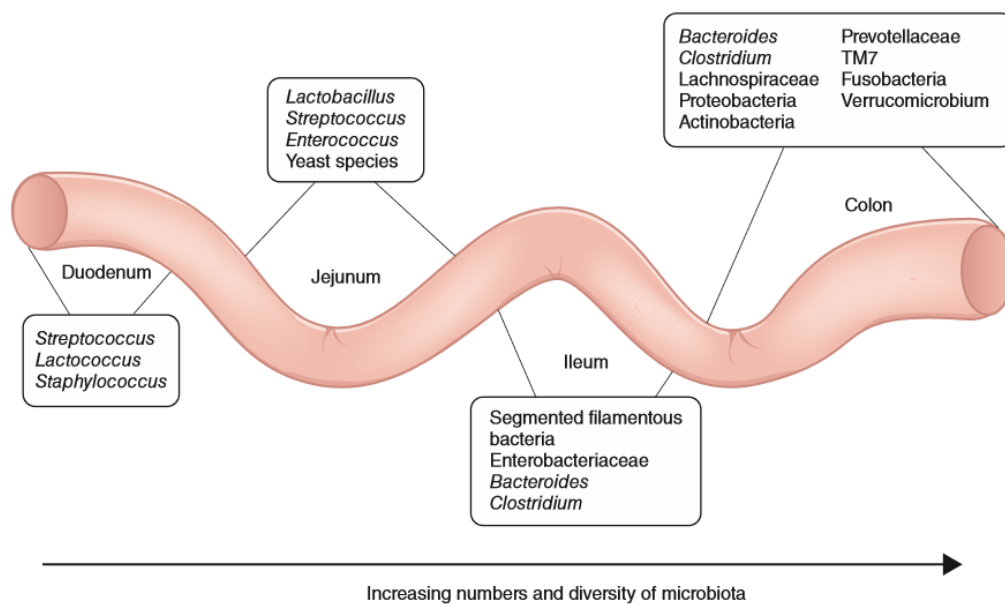


Figura 1. Distribución del microbioma a lo largo del intestino sano (2).

Los tipos de microbiota que nos podemos encontrar son diferentes en cada tramo del intestino, aumentando su número y su diversidad desde el duodeno hasta el colon (**Fig. 1**), el cual posee el 70% de la microbiota intestinal total (3).

La densidad y la composición de la microbiota esta influenciada por factores químicos, nutricionales e inmunológicos de cada parte del intestino. En el intestino delgado hay mayor velocidad de tránsito, agentes antimicrobianos y mayor absorción de nutrientes. Éstas características contribuyen a que se limite el crecimiento bacteriano y éste esté limitado a bacterias capaces de adherirse al epitelio o al mucus que lo recubre y reproducirse rápidamente (7). En cambio, las condiciones presentes en el colon, inducen una densa y variada comunidad bacteriana, principalmente anaerobias, con la habilidad de fijarse en el mucus y capaces de nutrirse bien de los carbohidratos indigestos de la dieta o bien de los propios carbohidratos del mucus (8).

La colonización bacteriana empieza desde el nacimiento, con las primeras exposiciones microbianas por parte de la vía entero-mamaria. A partir de ese punto, en función de la genética del huésped y sus futuras exposiciones ambientales, tanto él como su recién implantado microbioma, co-evolucionan hacia un beneficio común (9). Se trata de una simbiosis en la que el intestino del huésped aporta un entorno protegido y rico en nutrientes, en el cual la microbiota se encarga de funciones esenciales como la fermentación y transformación de componentes alimentarios indigestibles a metabolitos absorbibles, la síntesis de vitaminas esenciales, la eliminación de toxinas, la lucha por el nicho ecológico ante organismos patógenos, el refuerzo de la barrera intestinal y la estimulación y regulación del sistema inmune (10) (11). Así pues, el intestino y el microbioma establecen un ecosistema estable y resistente.

A su vez, dicha relación supone un arma de doble filo para la integridad del epitelio, ya que estamos hablando de microorganismos oportunistas (12), es decir, en condiciones normales no son patógenos, pero en una situación de irregularidad del sistema inmune o cambios en la población microbiana por diversos factores puede ocasionar daño en el tejido intestinal o producir una infección.

El sistema inmune del intestino es el encargado de velar por la integridad del epitelio intestinal, ya que el volumen microbiano y su proximidad con el epitelio del huésped puede suponer una amenaza si no se mantiene la homeostasis. Mantener ese equilibrio reduce los posibles efectos dañinos y respuestas inflamatorias que la microbiota pueda causar (11). Dicho equilibrio se puede ver alterado por deficiencias o irregularidades en el sistema inmune o por factores exógenos como el tratamiento con antibióticos, cambios en la dieta o la presencia de patógenos gastrointestinales. Por tanto, el sistema

inmune debe tolerar estos microorganismos y a su vez vigilar las posibles amenazas que éstos supongan (10).

Es de vital importancia que el epitelio intestinal se encuentre a una distancia prudente de la microbiota para evitar cualquier posible daño en el tejido o invasión. Una de las medidas del sistema inmune innato para proteger la integridad del epitelio es el uso de una capa de mucus formada por mucinas (13), un tipo de glucoproteínas que forman un gel o moco para, en este caso, crear una barrera física que mantiene a los patógenos alejados del epitelio intestinal. Existen varios tipos de mucina, pero la mayoría de las que forman el mucus son MUC2, las cuales son producidas por las *goblet cells*, es decir, las células caliciformes presentes tanto en el epitelio del intestino delgado como del grueso (13), aunque en éste último en mayor cantidad (2). Teniendo en cuenta que en el intestino delgado están los enterocitos, los cuales se encargan de absorber la mayoría de los nutrientes de la dieta, la capa de mucus es más simple y se encuentra de forma discontinua (14). Dicha capa de mucus se complementa con la síntesis de péptidos antimicrobianos (AMPs), que son producidos por las células de Paneth en las criptas, para mantener el control de la microbiota presente en la luz del intestino (**Fig. 2**).

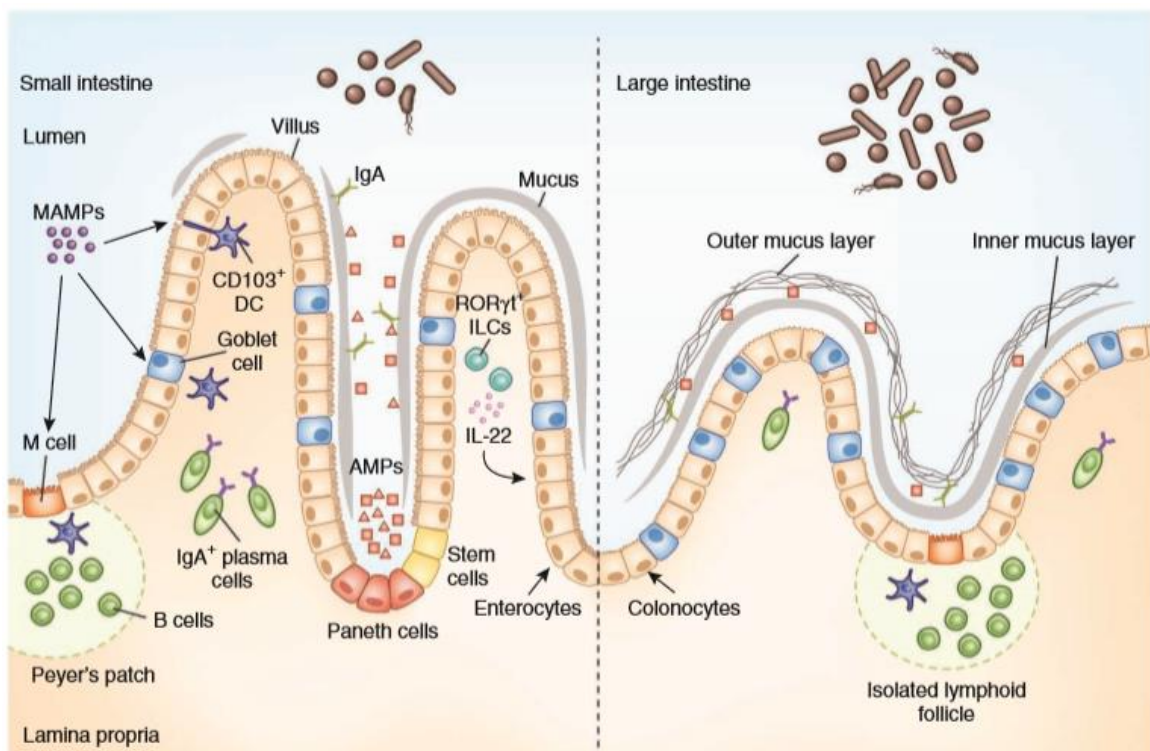


Figura 2. El microbioma y la inmunidad innata a lo largo del intestino. (2)

En cambio en el colon es importante destacar que, como se explica anteriormente, posee mayor cantidad de flora bacteriana, por ello su capa de mucus es mucho más compleja y gruesa respecto a la del intestino delgado (14) y posee mayor cantidad de células caliciformes. Concretamente, en el intestino grueso hay dos capas de mucus, la capa interna y la capa externa (**Fig. 2**).

Ambas capas están conformadas mayoritariamente por mucinas (sobre todo MUC2), la diferencia primordial es la distribución. En la capa interna las mucinas están distribuidas formando una red que se encuentra unida al epitelio intestinal e impide la entrada de cualquier microorganismo que pueda inducir un estado de inflamación, por ello su grosor es primordial a nivel fisiológico. En cambio en la capa externa las mucinas se distribuyen de forma mas dispersa y se establecen varios nichos para la colonización bacteriana, ya que las mucinas poseen varios enlaces O-glicosilados que sirven como vía de adhesión para la microbiota a través de la expresión de proteínas específicas, pilis, fimbrias o flagelos y a su vez como fuente de nutrientes (**Fig. 3.1**), debido a que las mucinas están conformadas por un *core* proteico que se combina con tres polisacáridos diferentes: galactosa, N-acetil-galactosamina y N-acetil-glucosamina (NAG) , siendo el último monosacárido una fucosa o acido siálico (NANA). Dichos sacáridos, pueden ser hidrolizados por las bacterias mucolíticas que se instauren en la capa externa del mucus y a su vez ser metabolizados por ellas o por otras bacterias cercanas (**Fig. 3.2**).

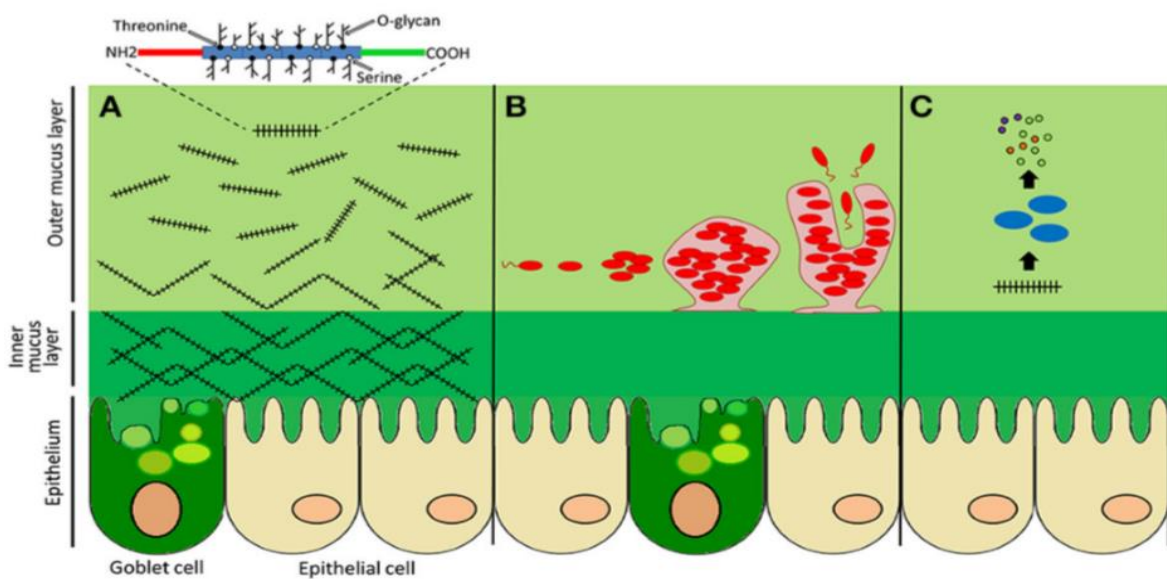


Figura 3.1. Mucus del colon e interacciones del microbioma (8)

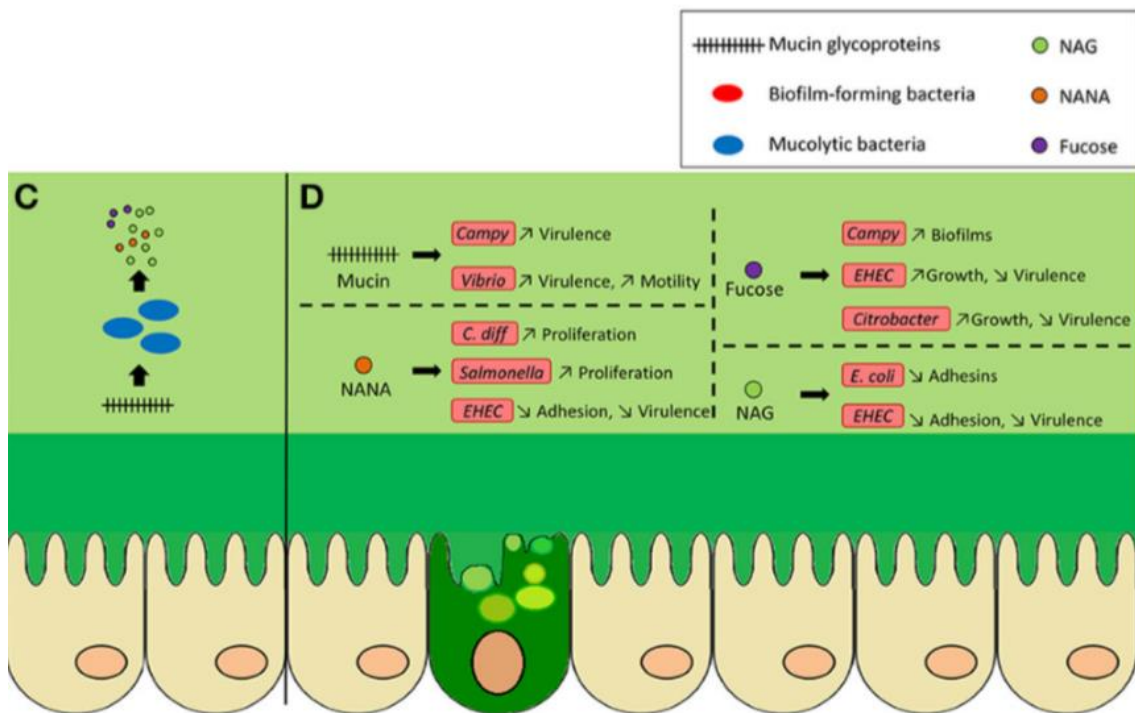


Figura 4.2. Mucus del colon e interacciones del microbioma (8)

Esto es importante ya que los componentes producidos en la degradación de las mucinas influyen en la virulencia, la motilidad, la proliferación, la capacidad de adhesión y el crecimiento de bacterias potencialmente patógenas como *Campylobacter jejuni*, *Vibrio cholerae*, *Clostridium difficile*, *Salmonella* y *Escherichia coli* (15).

Comprender el funcionamiento del epitelio, la microbiota que se encuentra en el tracto gastrointestinal humano y las interacciones entre ambos componentes, es clave para determinar el estado de salud o de enfermedad de un individuo. Aunque más que estado de salud o enfermedad, en términos de la ecología microbiana, se usan dos conceptos diferentes: el estado de eubiosis y el estado de disbiosis (Fig. 4).

El estado de eubiosis es el reflejo de la correcta funcionalidad y el equilibrio entre el microbioma y el huésped, es decir, el mantenimiento de la homeostasis y consecuentemente el estado de salud. Este estado implica mayor capacidad de resiliencia por parte del organismo frente a la contracción de infecciones oportunistas o al desarrollo de enfermedades crónicas (16).

Bien por factores asociados a la caracterización intraindividual o interindividual, el equilibrio entre el microbioma y el huésped puede verse alterado. Dicha alteración se conoce como el estado de disbiosis, el cual constituye la desviación clínicamente relevante o mala adaptación del estado de normalidad o salud del perfil comunitario (17). Se encuentra fuertemente asociado a efectos dañinos para la salud y puede traer consecuencias a largo plazo, derivando a contraer enfermedades que van desde las enfermedades inflamatorias intestinales hasta la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson (18).

Por ello, además de las actuaciones *in-situ* que el estado de disbiosis puede provocar, también hay una fuerte evidencia que asocia dicho estado con la contracción de enfermedades neuronales que a día de hoy, tienen una gran importancia clínica. A consecuencia de esto, en el presente trabajo se evidencian dos vías de actuación, la vía digestiva y la vía neuronal.

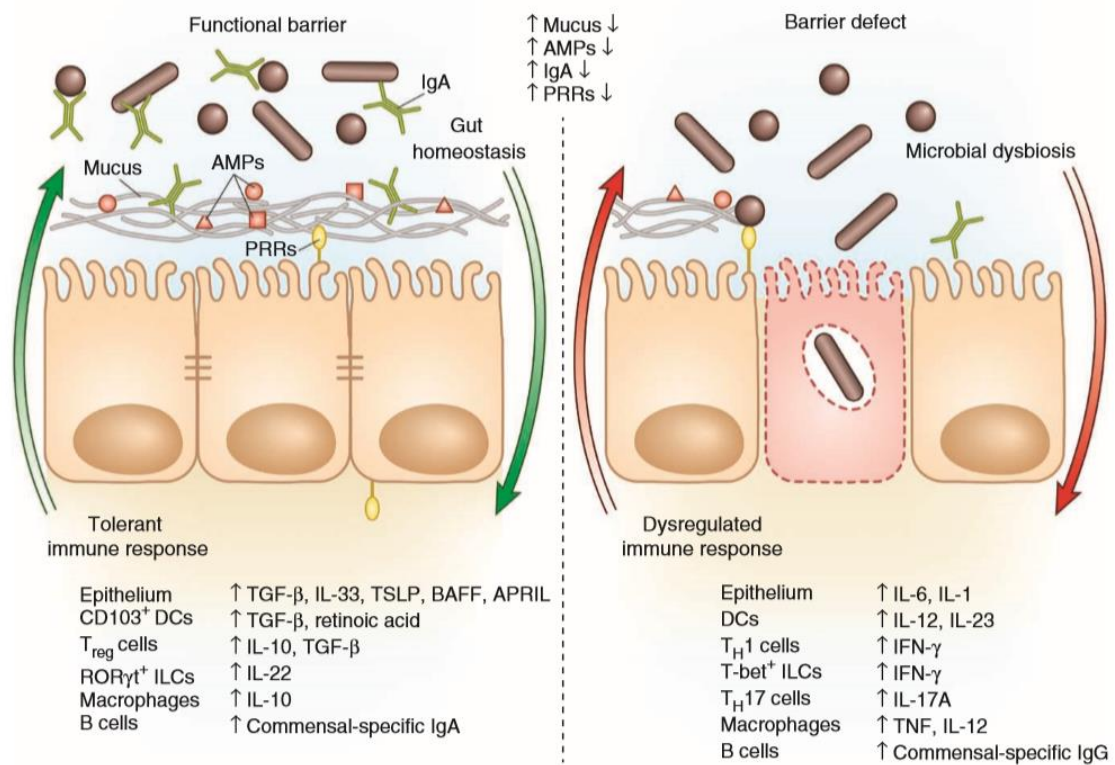


Figura 4. Eubiosis y disbiosis (2)

4. Caracterización del microbioma

4.1. Caracterización interindividual

La caracterización interindividual es el conjunto de características englobadas en la genética y las exposiciones ambientales de cada sujeto que hace única su ecología microbiana a nivel intestinal y lo hace diferente del resto de semejantes.

Algunos estudios sugieren incluso la presencia de “signaturas” microbianas específicas en cada país o región, es decir, que existen ciertos patrones ecológicos en el microbioma intestinal de poblaciones (19) (20). Esto probablemente sea debido a factores asociados a la etnia específica de la región y a los factores ambientales específicos de cada región. Para ejemplificar esto, en algunos estudios se han evidenciado diferencias en la diversidad del microbioma en función de la latitud, la zona geográfica, el hecho de haber nacido en un país industrializado o no e incluso el número de miembros familiares (**Fig. 5**).

En cuanto a los factores ambientales que normalmente se suelen asociar a mayor calidad de vida y mejor estado de salud, es decir, la nutrición y el deporte se han descrito diferencias en el microbioma intestinal según el tipo de alimentación al nacimiento (17) y según los hábitos dietéticos desde la edad infantil hasta la edad adulta (21).

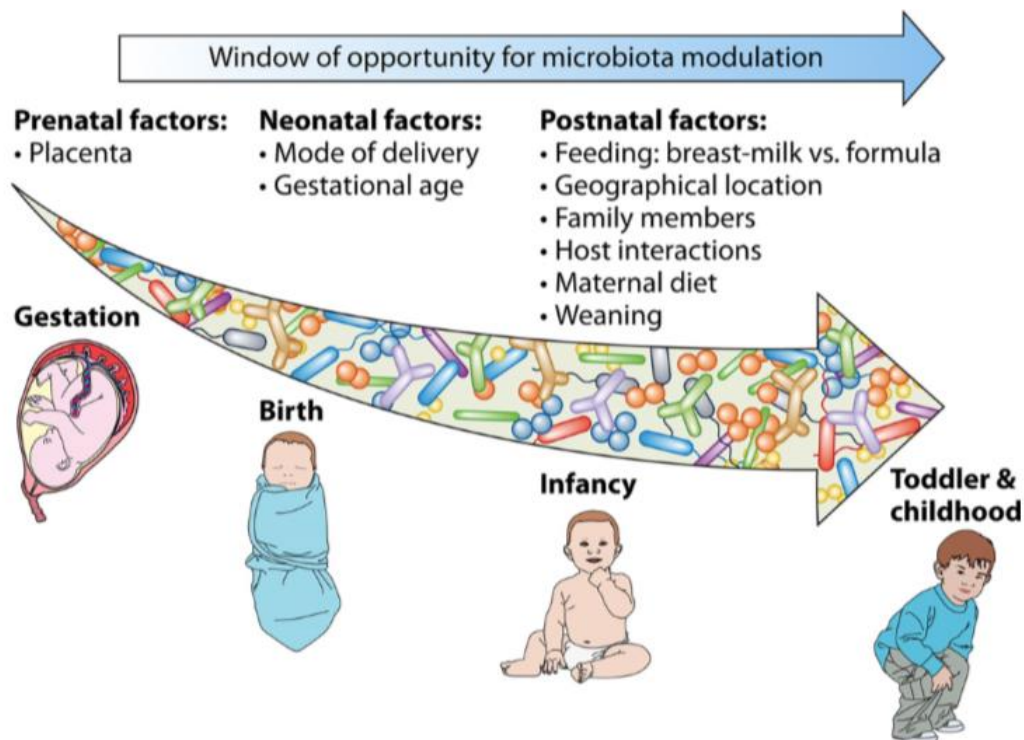


Figura 5. Evolución del microbioma en la fase infantil (17).

En el ámbito deportivo también se han evidenciado alteraciones en el microbioma dependiendo de si realizamos algún tipo de actividad física o bien tenemos un estilo de vida sedentario. El ejercicio físico tiene efectos positivos sobre el microbioma intestinal, reduciendo el riesgo de cáncer de colon, diverticulosis y enfermedades inflamatorias intestinales. En cambio, el sedentarismo se encuentra asociado a efectos nocivos sobre el microbioma y consecuentemente al estado de disbiosis (22).

Cabe destacar que los estudios que se realizan para determinar las interacciones del microbioma intestinal y la dieta presentan serias dificultades a la hora de presentar resultados concluyentes, ya que aunque se intervenga en individuos de características similares (misma edad, sexo, grupo étnico y/o hábitos) siempre hay una heterogeneidad, en cuanto al microbioma de cada sujeto, que interfiere en los resultados (5).

Además, es importante tener en cuenta que cuando un alimento es consumido, hace un recorrido desde la boca hasta el recto y está en contacto e interacciona con los diferentes microbiomas de cada tramo y que difieren mucho en su composición (**Fig. 1**). Todo nuestro tracto gastrointestinal se encuentra colonizado, y por tanto cualquier alimento que vaya a ser consumido tendrá interacciones con él, desde el microbioma presente en la boca y esófago hasta el del colon (23).

4.2. Caracterización intraindividual

Desde el momento en que nacemos hasta que morimos, nuestro microbioma sufre una evolución en las diferentes etapas principales de la vida. El dogma actual sugiere que la colonización bacteriana comienza en el nacimiento. Bien es verdad que la mayoría de nichos se establecen en dicho acontecimiento, pero algunos estudios sugieren que el inicio de la colonización tiene lugar durante el embarazo, por parte del microbioma presente en la placenta, cordón umbilical y líquido amniótico de los embarazos sanos y a término (24)

Nuestro sexo va a ser uno de los principales factores que va a caracterizar el microbioma, ya que existen diferentes concentraciones de hormonas y cada una presenta sus propios ciclos en función del sexo. Éstas hormonas van a inducir cambios fisiológicos en el huésped que incuben a la funcionalidad del tracto gastrointestinal, el microbioma y su relación endocrina y neuroendocrina con el resto de sistemas a lo largo de su vida (25).

La forma en que nacen los individuos es el principal medio de colonización. Los niños nacidos por la vía vaginal adquieren la microbiota vaginal y fecal de su madre. En cambio, aquellos nacidos por cesárea reciben la microbiota que se encuentra en la piel de sus madres, del personal sanitario y del entorno del hospital (17). Ello genera un estado conocido como estado de disbiosis en los recién nacidos que puede tener efectos a largo plazo que deriven en enfermedades como la diabetes, la obesidad y enfermedades inflamatorias intestinales (26). En un estudio se estimó que en los niños nacidos por cesárea este estado de disbiosis persiste hasta los 6 meses en la mayoría de casos y en algunos hasta los 19 años de edad, además de una significativa falta de población de Bacteroidetes en niños y adultos jóvenes nacidos por cesárea. Otro estudio de los mismos autores sugirió que los niños nacidos por esta vía presentaban unos niveles más altos de *Clostridium perfringens* durante los primeros 6 meses de vida. Lo cual indica que quizás estos sujetos son un potencial reservorio de éste patógeno oportunista y a su vez tienen más posibilidades de contraer alguna enfermedad asociada a su infección (27).

Además del tipo de nacimiento, existen otros factores que van a influir en la colonización del tracto gastrointestinal y su consecuente desarrollo. El tiempo de gestación es un importante factor, ya que en aquellos niños nacidos de forma prematura, además de tener un tracto gastrointestinal inmaduro, probablemente se tomen medidas clínicas como nutrición artificial (enteral o parenteral) o uso de antibióticos (17). Esto lleva a contraer un estado de disbiosis en los neonatos prematuros, el cual se encuentra fuertemente asociado al diagnóstico de la enterocolitis necrotizante, una de las enfermedades con más elevadas tasas de mortalidad en los neonatos prematuros (28).

A partir del primer año de vida la diversidad microbiana aumenta hasta que adquiere un perfil similar al de los adultos alrededor de los 2-3 años (7), aunque siempre este sujeto a cualquier circunstancia que pueda alterar el equilibrio del microbioma.

En la edad adulta no hay mayores diferencias ni alteraciones excepto las que pueda haber en cada individuo según su predisposición genética, el sexo o sus exposiciones ambientales (29).

Durante la entrada y evolución del estado de vejez, el cuerpo sufre cambios fisiológicos que afecta a todo el organismo en general, incluyendo la dinámica y funcionalidad del aparato digestivo y el sistema inmune que inducen cambios en la composición y en la dinámica de la microbiota (**Fig. 6**). Se cree que éstos cambios, además, pueden tener un papel fundamental en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como se explica más adelante: el Parkinson y el Alzheimer (30).

Dentro de la caracterización intraindividual, la etapa más importante y relevante a nivel de salud es, por supuesto, la etapa infantil, ya que es la que determinará cómo será la transición a la etapa adulta y como se desarrollará. Numerosos estudios han encontrado relación con enfermedades en la etapa adulta asociado a un estado de disbiosis en la etapa infantil. Entre ellas la aparición de eccemas atópicos y asma asociados a alergias (31), enfermedades metabólicas, obesidad (32), diabetes tipo 1 (33) y enfermedades inflamatorias intestinales (17)

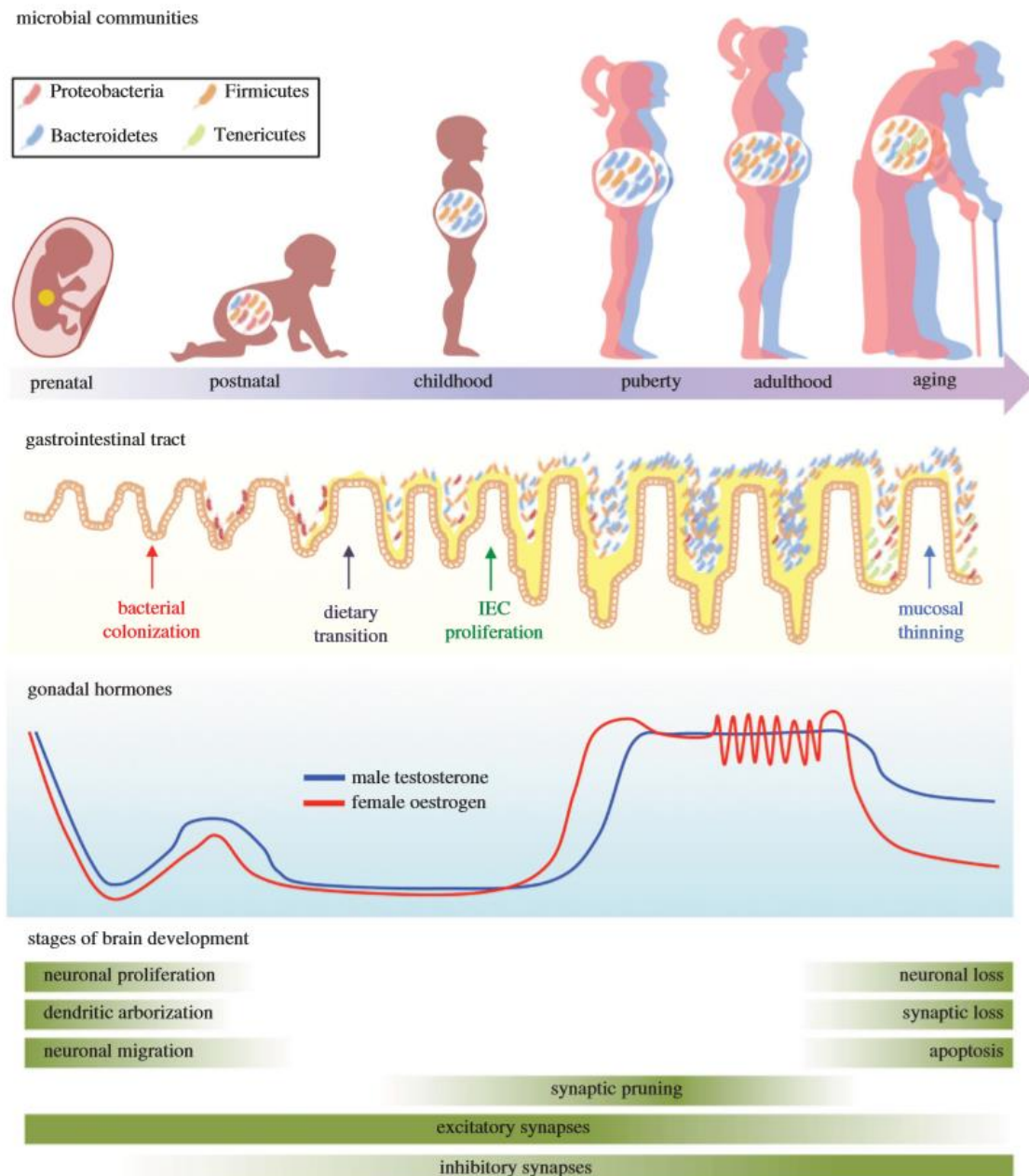


Figura 6. La evolución del microbioma, el desarrollo cerebral y del tracto gastrointestinal durante la caracterización intraindividual (25)

5. Enfermedades inflamatorias intestinales

A pesar de que los mecanismos de inmunidad promuevan la homeostasis intestinal, el fallo en este sistema puede llevar a una inflamación crónica, como es el caso de las enfermedades inflamatorias intestinales (EII). Son un tipo de patologías crónicas que se encuentran englobadas en dos tipos: la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU).

La enfermedad de Crohn se caracteriza por causar el estado de inflamación de cualquiera de los niveles del epitelio intestinal y puede afectar desde la boca hasta el recto. En cambio, el estado de inflamación de la colitis ulcerosa sólo afecta a la mucosa superficial del epitelio e implica a cualquier tramo del colon (34).

Consideradas enfermedades relativamente nuevas, ya que empezaron a cobrar importancia en el siglo XX coincidiendo con la industrialización a gran escala de los países en el periodo de entreguerras y después de la segunda guerra mundial, se ha observado que a medida que los países subdesarrollados se industrializan aumenta su prevalencia e incidencia, empezando a aumentar solamente la CU y posteriormente la EC (35). Para ilustrar esto, se observó que los inmigrantes procedentes de países con menor tasa de desarrollo de EII adquirirían mayor riesgo al mudarse a países más desarrollados (36). Destacan también mayores incidencias en las zonas norte de los continentes desarrollados (37). En el caso de Europa, se hipotetiza que pueda deberse al factor protector que el estilo de vida mediterráneo confiere a las EII, sobre todo el factor dietético.

Los factores clave implicados en el desarrollo de las EII incluyen factores genéticos, elementos del entorno, microbioma intestinal y respuestas del sistema inmune. Es difícil desmentir la creencia de que las EII nacen a partir de un entorno complejo de diversas interacciones entre los genes, el entorno, la microbiota y el sistema inmune, ya que ninguno de estos factores por sí solos se encuentra asociado a la enfermedad (38).

Entre los elementos del entorno en los que se ha encontrado mayor relación con las EII se encuentran el hábito de fumar, la actividad física, el estrés, la síntesis endógena de vitamina D, la higiene, la dieta, el sueño, algunos fármacos y el haber sido operado de apendicectomía (**Fig. 7**).

Se han evidenciado efectos protectores en los usuarios que fueron alimentados a través de lactancia materna (37) en vez de fórmulas artificiales. Ello probablemente esté relacionado con la mayor probabilidad de contraer un estado de disbiosis por parte de los neonatos alimentados con lactancia artificial en vez de materna (17).

A pesar de que la alteración del microbioma puede ser uno de los posibles factores ambientales que desencadenen la enfermedad, hay que tener en cuenta que aquellos sujetos que hayan heredado una genética que afecte al correcto funcionamiento del sistema inmune pueden presentar un estado de disbiosis perpetuo que finalmente lleve a contraer la enfermedad (2). Hoy en día la hipótesis más aceptada entorno a la etiología de las EII sugiere que la combinación de varios factores ambientales provoca la enfermedad en sujetos genéticamente predispuestos a ello (38).

Estudios recientes sugieren que la interacción del microbioma con el huésped puede estar involucrada en el desarrollo y/o agravamiento de las EII. Se hipotetiza que las EII surgen a raíz de una respuesta inmune disfuncional que ataca a la flora comensal y ello conduce a un estado inflamatorio crónico en el que la microbiota entra en un ciclo de constante estímulo al sistema inmune del huésped y consecuente liberación de citoquinas proinflamatorias (39), además de generar un desequilibrio que altera el mucus que cubre el epitelio y lo debilita.

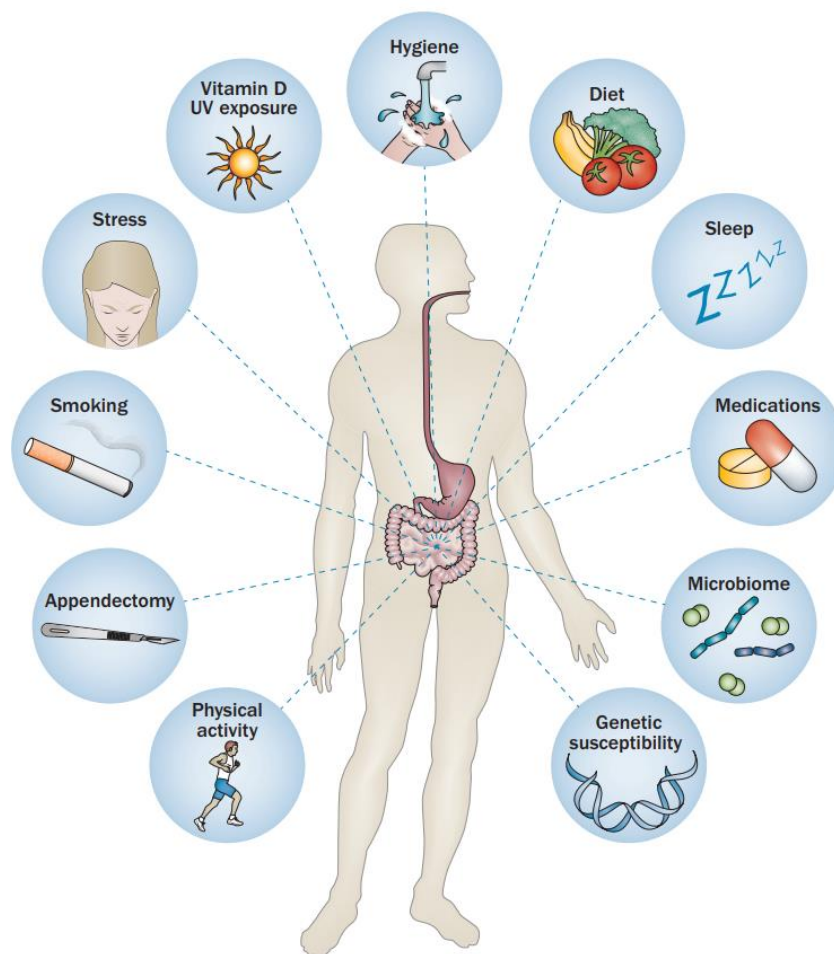


Figura 7. Factores ambientales que contribuyen al desarrollo de las EII (37).

La mayor parte de los casos de EC tienen lugar en la zona más distal del íleon, es decir, antes de la válvula ileal (40). En el íleon el mucus sigue la misma dinámica que en el resto del intestino delgado, es decir, presenta una monocapa y de forma irregular que actúa como matriz para las bacterias comensales junto con los AMP secretados por las células de Paneth (2).

Cuando se contrae la EC en el íleon, sucede una depleción de las células caliciformes, que son las principales artífices de la integridad del mucus, aunque tanto a nivel de íleon como el resto del intestino delgado no es un factor tan relevante como lo es en el colon, ya que en éste el mucus es la principal vía de defensa del epitelio intestinal. Pero este factor es tenido en cuenta ya que además de una considerable depleción del mucus, la EC también afecta a las células de Paneth, las cuales presentan una deficiente síntesis de los AMP (41). Además, recientes estudios sugieren que las células de Paneth están involucradas en la síntesis de MUC2, pero aún no está claro (42). Sumando ambas circunstancias: un mucus con poca consistencia y sin suficientes AMP, provoca un epitelio indefenso y a merced de la microbiota oportunista (**Fig. 8**). En el caso de la CU, que como se sabe, afecta exclusivamente al colon, la depleción de la capa de mucus será de mayor importancia, ya que se encuentra en mayor cantidad y en forma doble, una capa interna y otra externa, cuya función principal es mantener la integridad del epitelio intestinal del colon (**Fig. 9**).

Hay dos vías por las cuales el mucus puede ver su integridad afectada en la CU, bien una mayor degradación del mucus por parte de la flora comensal o bien una disfunción de las células caliciformes.

En condiciones normales, algunas bacterias comensales se alimentan de los componentes de la capa externa del mucus degradando sus mucinas (43). Éste hecho se complementa con la constante síntesis y renovación del mucus por parte de las células caliciformes. En un estado de disbiosis, puede haber una mayor población de bacterias que degraden las mucinas y por tanto sean capaces de alcanzar la capa interna de mucus, poniendo en peligro la integridad del epitelio y con el riesgo de generar una respuesta inmune proinflamatoria. Dicha degradación acelerada del mucus, también puede tener lugar si existen defectos genéticos que afecten a la glicosilación de las mucinas, lo cual provoca que sean digeridas más rápidamente incluso en un estado de eubiosis (44).

En cuanto a la disfunción de las células caliciformes, se cree que, además del conjunto de factores ambientales y genéticos en la CU, una infección importante localizada en el colon puede ser el desencadenante de la enfermedad (45). En dicha situación, las células caliciformes se ven obligadas a segregar más cantidad de mucus para mantener la integridad del epitelio durante el transcurso de la infección. Dicha obligación provoca que el retículo endoplasmático de las células caliciformes obvie otras funciones para centrarse en la síntesis del mucus. Esto provoca un estado de estrés en la célula que lleva a su disfunción total, observándose en muchos estudios el retículo endoplasmático de las células caliciformes de pacientes de colitis ulcerosa, con MUC2 acumulada (41).

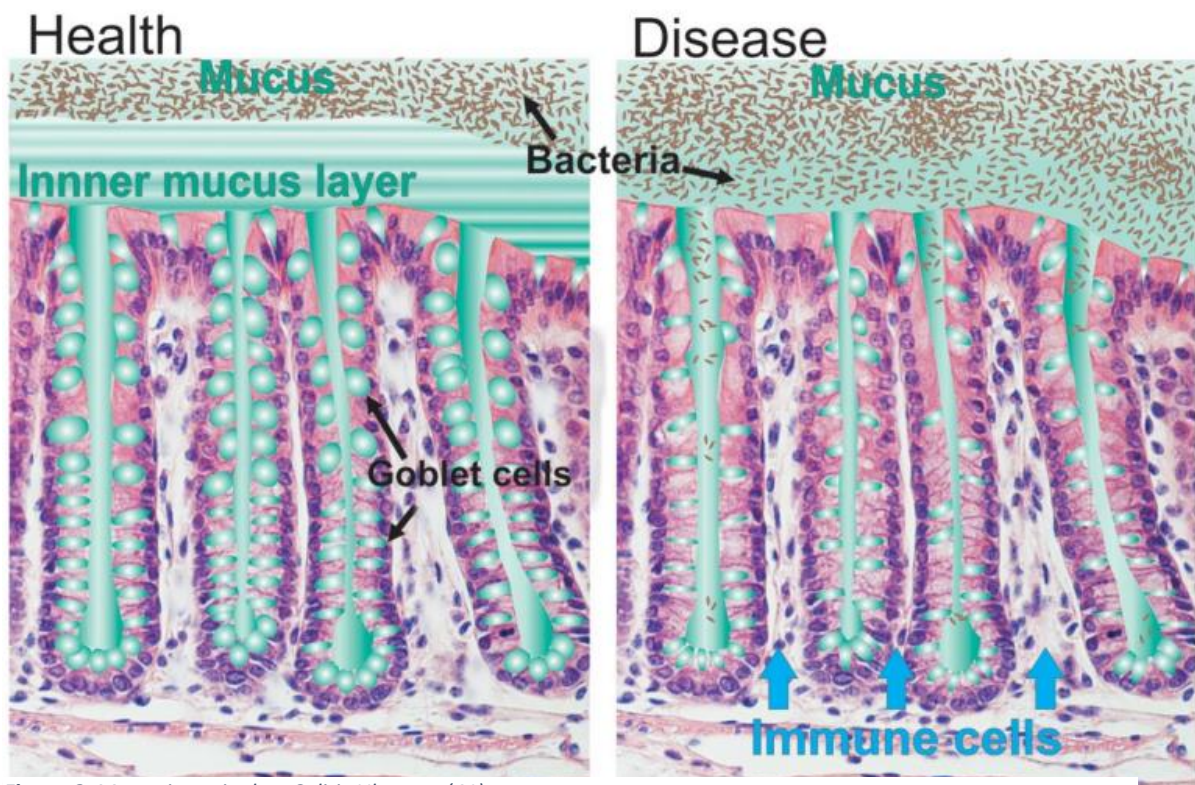


Figura 8. Mucus intestinal en Colitis Ulcerosa (41)

Además de la depleción del mucus, numerosos estudios muestran que tanto la CU como la EC están asociadas a una reducción en la complejidad del microbioma, derivando a un estado de disbiosis muy similar al que se observa en las infecciones oportunistas de la mucosa del epitelio intestinal (46). En ambos casos se aprecia una reducción de los filos más importantes del microbioma de los individuos sanos, es decir, Firmicutes y Bacteroidetes y un sobrecrecimiento de especies englobadas en el filo de las Proteobacterias, concretamente de la familia Enterobacteriaceae y Fusobacteriaceae (47). Tanto en EC como en CU, se evidencia una disminución en la diversidad del

microbioma, aunque el perfil microbiano de CU se asemeja más al perfil de los individuos sanos que al perfil de los pacientes con EC (37).

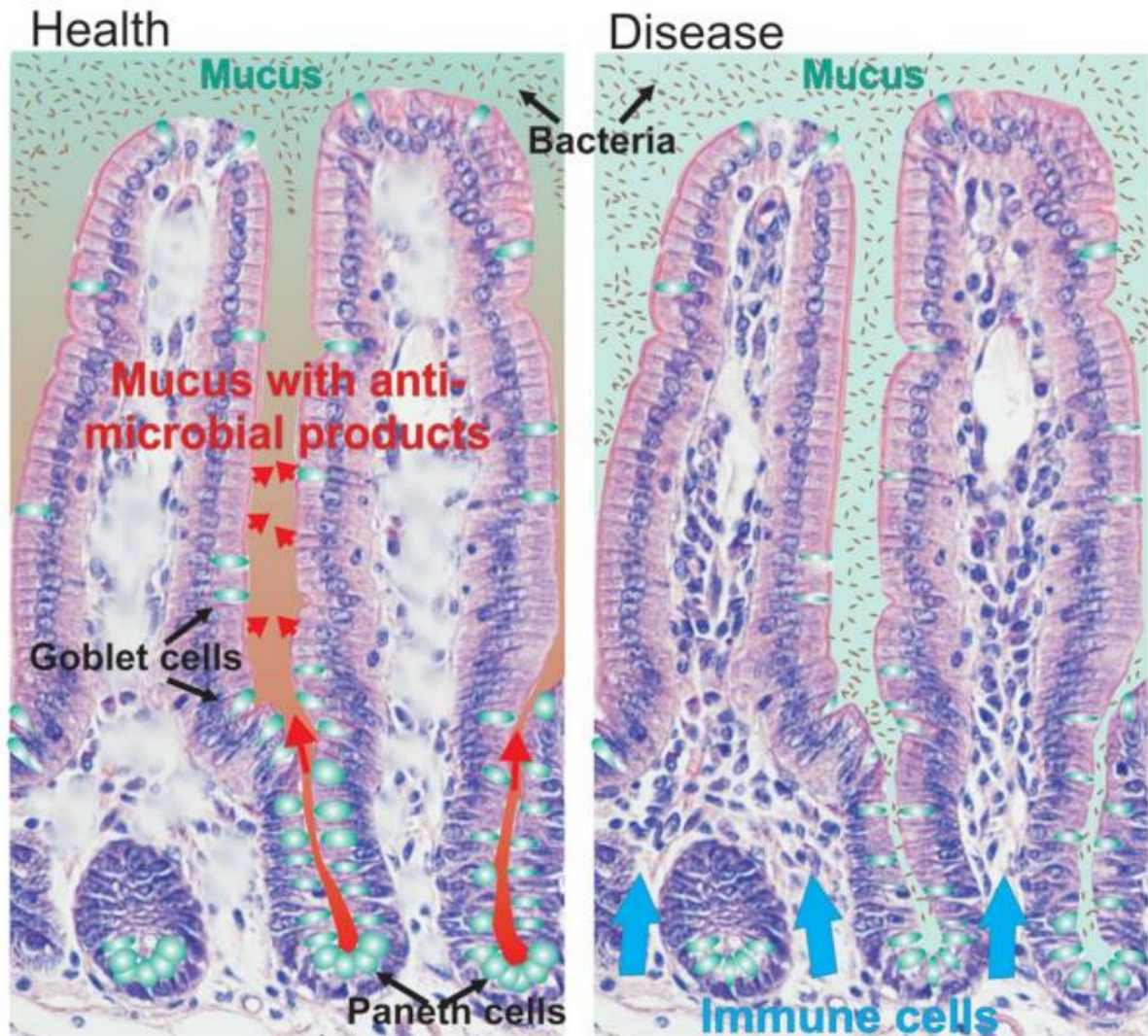


Figura 9. Mucus intestinal en Enfermedad de Crohn (41)

A pesar de haber una menor diversidad, la concentración microbiana es mayor, sobre todo a nivel de mucosa (48). Por tanto, en la mayoría de casos se confirma un estado de disbiosis en los pacientes con alguna EII, sobre todo los que padecen EC. Cabe destacar que a pesar de estos datos aún no está claro si el estado de disbiosis es la causa o la consecuencia de la enfermedad (5).

En las EII existe una reducción de *F. prausnitzii*, *Ruminococcus gnavus* y *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides fragilis*, *C. coccoides*, *C. leptum*, algunos de los cuales se cree que están involucrados en mejorar la tolerancia del sistema inmune y reducir la inflamación gastrointestinal a través de la estimulación de las CD4+ y disminuyendo las citoquinas proinflamatorias (49). Por otra parte, se ha evidenciado una mayor prevalencia de infección por parte de *Escherichia coli* y *Clostridium difficile* en

pacientes afectados por alguna EII respecto a los individuos sanos (50), concretamente una cepa llamada *adherent-invasive E. coli* (AIEC). Esta cepa tiene la habilidad de adherirse e invadir el epitelio intestinal y replicarse dentro de los macrófagos, además se sabe que inducen la liberación de grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias por parte de la célula infectada. Esto sumado a que en pacientes con EC se han detectado defectos en la capa de mucus que incumben a su densidad, supone un elevado riesgo de contraer una infección (48).

De las mencionadas reducciones poblacionales, destaca la importante reducción de especies que tienen propiedades antiinflamatorias como *F. prausnitzii* y *Bacteroides fragilis*, con propiedades inmunoreguladoras. En el caso de *F. prausnitzii* su reducción poblacional se cree estar directamente ligada al padecimiento de CU o EC localizada en el íleon (51), además se postula que confiere protección contra EII (52).

Dentro de la clase Clostridia, además del mencionado *F. prausnitzii*, destaca también *Roseburia hominis*, de la cual se ha observado una clara reducción poblacional en los pacientes con EII. Además, resulta presentar una relación inversa entre su población y la severidad de la enfermedad, es decir, a medida que disminuye o aumenta su población empeora o mejora el estado del paciente, respectivamente. *F. prausnitzii* y *R. hominis* son las especies más importantes en cuanto a la producción de butirato, el cual es uno de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) con más presencia y relevancia clínica a nivel gastrointestinal (53).

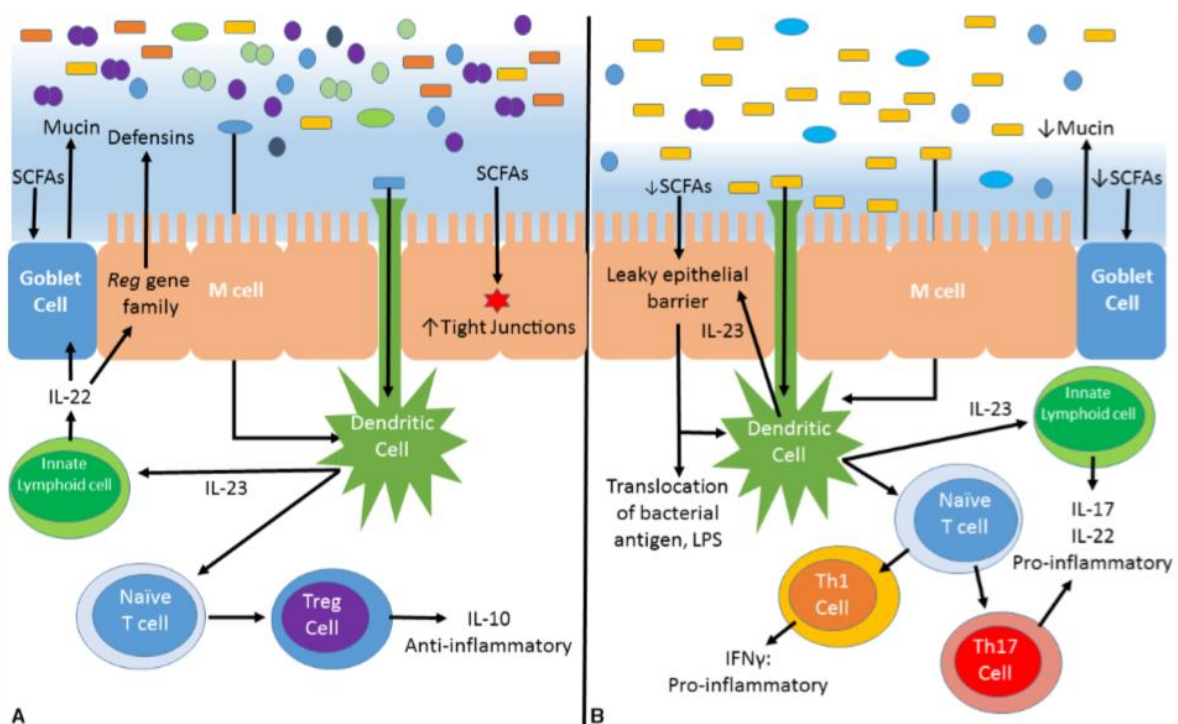


Figura 10. El papel del mucus y de los AGCC en las EII (55)

En estudios recientes se ha demostrado que los AGCC inducen a la diferenciación de las Treg, las cuales al expresar el factor Foxp3 juegan un importante rol a la hora de controlar la inflamación del intestino a través de la producción de IL-10 (54). Otros estudios muestran como *F. prausnitzii* reduce los niveles de IL-12 y aumenta los niveles de IL-10 y Treg (**Fig. 10**), es decir, reduce las señales proinflamatorias y estimula las antiinflamatorias (55). Muchos autores sugieren su determinación poblacional como un factor determinante en la evolución de las EII después de confirmar el diagnóstico de las mismas (53).

El butirato, además de ser la fuente principal de energía de los colonocitos, aumenta el flujo sanguíneo en la mucosa del colon estimulando la dilatación de las arteriolas y aumentando la captación de oxígeno de los colonocitos. Algunos estudios sugieren que los AGCC mejoran la integridad y unión de los colonocitos, confiriendo una mejor defensa a la entrada de patógenos a través de la activación de la adenosín monofosfato quinasa (AMPk) (56). Cabe destacar que, a pesar de la supuesta asociación de los AGCC como factor protector de las EII, los estudios no muestran una correlación entre los niveles de éstos y la severidad de las EII (53).

6. Cáncer colorrectal

La carcinogénesis en el colon se origina a través de una sucesión de procesos que afectan al ADN de los colonocitos y su transcripción. La microbiota intestinal ha sido reconocida como un componente importante en la carcinogénesis del colon. Los individuos con cáncer de colon presentan un perfil disbiótico en comparación con los sujetos sanos (57).

Como factor de riesgo, el microbioma observado en pacientes con EII contribuye a una mayor probabilidad de contraer enfermedades hepáticas y cánceres asociados a las colitis (36). Los cánceres asociados a colitis, son un tipo de cáncer de colon que se originan a causa de un proceso inflamatorio provocado por las EII, sea bien una EC localizada en el colon o una CU (58).

Muchos tipos de cáncer surgen en tejidos que padecen alguna infección o presentan una inflamación crónica. Existe una fuerte asociación entre la inflamación crónica que provocan las EII en el colon y el desarrollo de cáncer colorrectal, con una incidencia del 10% o más. Por tanto los pacientes que padecen EC localizada en el colon o CU tienen mayor probabilidad de contraer un cáncer de colon a lo largo de su vida (59)

Algunos estudios han realizado comparaciones en pacientes con cáncer colorrectal respecto a individuos sanos. En éstos se concluye que existe una menor población bacteriana total, menor cantidad de ácidos grasos de cadena corta, menor acetato, menor butirato y propionato en los pacientes comparado con los individuos sanos. Las especies bacterianas productoras de butiratos carecen de representación poblacional en individuos con cáncer de colon (60).

En condiciones normales, el microbioma humano aporta nutrientes como el folato, la biotina y el butirato; los cuales intervienen en la reparación, replicación y metilación del ADN; en la expresión genética del ADN y propiedades antiinflamatorias y antineoplásicas, respectivamente (61). Se vuelve a evidenciar el importante papel que parecen tener tanto *F. prausnitzii* como *R. hominis* por su importante producción de butirato en la luz del intestino. Además, estudios in vitro sugieren que *R. hominis* presenta actividades β -glucuronidasa y β -glucosidasa, las cuales están involucradas en el metabolismo de productos xenobióticos, los cuales pueden inducir una respuesta que estimule el proceso de carcinogénesis (53).

Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) se forman a partir de la fermentación de los carbohidratos indigestibles por parte de la microbiota “sana” presente en el colon. Estos compuestos además de ser fuente de alimento para los colonocitos juegan un papel importante en la prevención del cáncer colorrectal (**Fig. 11**). En condiciones normales, el butirato, un tipo de AGCC, previene la apoptosis y por tanto evita la atrofia del epitelio y el mucus. En contraste, en condiciones patológicas con células cancerígenas, el butirato ejerce una función protectora induciendo la apoptosis de dichas células e inhibiendo la angiogénesis. Además, los AGCC tienen la capacidad de modular el sistema inmune a través de la activación de los receptores acoplados a las proteínas G (RAPG) y la inhibición de la HDAC (62). Se cree que son capaces de regular casi cualquier tipo de célula del sistema inmune alterando su expresión genética, su diferenciación, su proliferación y su apoptosis (63). La inhibición de la HDAC lleva a la supresión de la transcripción del factor NF- κ B en muchos tipos de celular del sistema inmune, de este modo influye en la transcripción de genes asociados al estado pro-inflamatorio y la síntesis de ciertas citoquinas. Inhibiendo la producción de IL-6, IL-12 y aumentando la producción de IL-10 (54).

El butirato ejerce esta función a través de sus propiedades enzimáticas, concretamente inhibiendo la HDAC, la cual se encarga de mantener la acetilación de las histonas. Dicha acetilación es importante para tener acceso a la cromatina por parte de las enzimas encargadas de la transcripción de importantes genes, en este caso involucrados en la

carcinogénesis, ya que esta vía de actuación del butirato se da en células cancerígenas del colon (62).

El metabolismo microbiano de vegetales crudos lleva a la producción de componentes como la N-acetil-cisteína el metanotiol y el butirato, los cuales son capaces de contrarrestar el proceso de la carcinogénesis con la inducción de la apoptosis en las células cancerígenas a través de la inhibición de las enzimas histona acetiltransferasas (64). La inhibición de las histonas acetiltransferasas es una de las medidas terapéuticas usadas contra el cáncer (59).

Por otra parte, existen componentes que se pueden generar en la luz del intestino por parte del microbioma que tienen la capacidad de provocar acciones mutagénicas en los coloncitos e inducir un proceso de carcinogénesis. El metabolismo microbiano de carnes demasiado cocinadas, con fragmentos carbonizados o echas a la brasa lleva a la producción de aminas poli heterocíclicas, las cuales pueden dañar el ADN de los coloncitos (65). Además, las bacterias pertenecientes al género *Clostridium* tienen la capacidad de convertir los ácidos biliares en productos secundarios como ácido desoxicólico, un componente capaz de inducir la carcinogénesis (66).

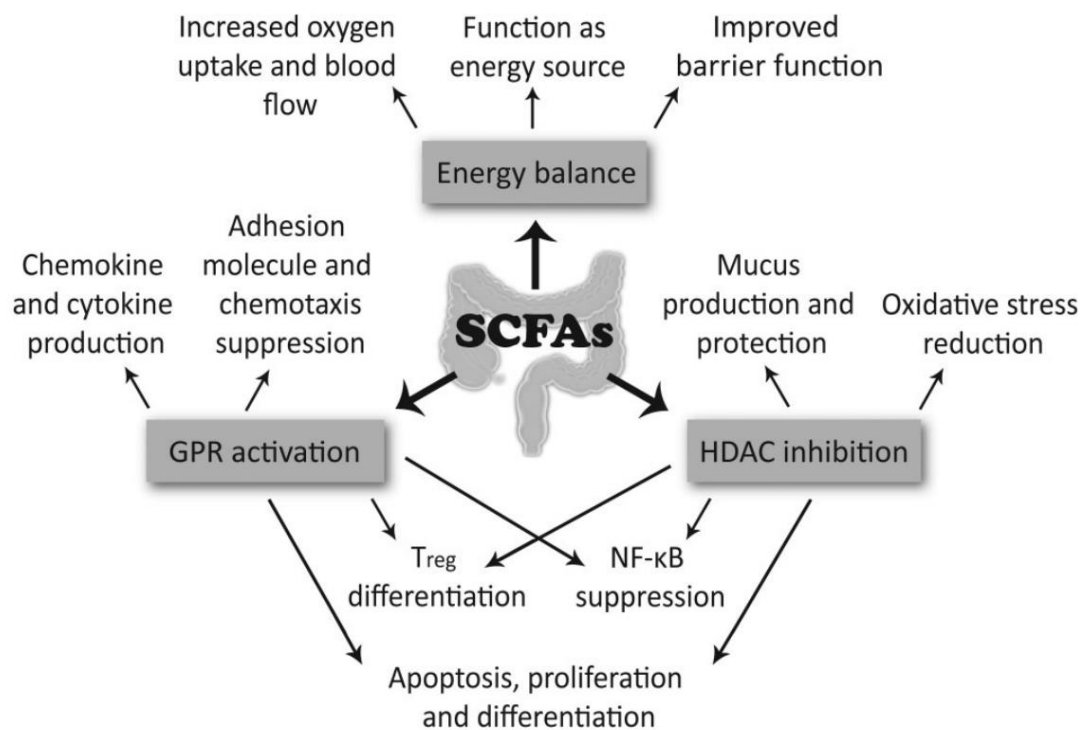


Figura 11. Los AGCC y sus interacciones (54).

7. El eje intestino-cerebro

El eje intestino-cerebro está influenciado por numerosos factores, incluyendo dieta, estilo de vida, genética, anatomía (67) y en los últimos años se ha incluido el microbioma intestinal como importante factor en la regulación de la señalización entre el intestino y el cerebro, por tanto podemos hablar de un eje microbioma-intestino-cerebro (**Fig. 12**)

La señalización bidireccional entre el tracto gastrointestinal y el cerebro es esencial para el mantenimiento de la homeostasis. Se cree que la mayor parte de las señales químicas y neuronales que estimulan el sistema nervioso central (SNC) son liberadas en el tracto gastrointestinal. Además, se postula que la comunicación entre la microbiota y las células de nuestro organismo esta mediada por una gran cantidad de vías, incluyendo el nervio vago, el corriente sanguíneo y el sistema endocrino (68).

La evidencia actual apunta a que las interacciones entre el microbioma intestinal y SNC ocurren principalmente a través de mecanismos neuroinmunitarios y neuroendocrinos (69). Dicha comunicación se encuentra mediada por varios metabolitos procedentes del microbioma, como los AGCC, los ácidos biliares secundarios (AB2) y metabolitos de triptófano. Estas moléculas propagan señales a través de la interacción con células enteroendocrinas, células enterocromafines y el sistema inmune a nivel de mucosa (70).

Aun así, aun no esta del todo claro si estas moléculas alcanzan ciertos receptores a nivel del sistema nervioso central de forma directa o bien inducen respuestas a través de una vía indirecta, es decir, si inducen respuestas neuronales a través de la señalización por vías vagales o aferentes (71).

Por otra parte, se sabe que el microbioma es capaz de producir o colaborar en la producción de algunas moléculas neuroactivas como el ácido γ -aminobutírico, serotonina, norepinefrina y dopamina. Aunque no se sabe si llegan a alcanzar los receptores o si su síntesis es suficiente para inducir una respuesta relevante al huésped (72).

Las células enteroendocrinas se encuentran distribuidas a lo largo del tracto gastrointestinal desde el estómago hasta el recto y contienen mas de 20 tipos diferentes de moléculas con capacidad para la señalización (70). A través de estímulos químicos o mecánicos, pueden acceder al sistema circulatorio y alcanzar zonas del SNC involucradas en la ingesta o actuar a nivel local para activar vías aferentes vagales para generar señales cerebrales. Algunos receptores involucrados en la regulación de la saciedad y el hambre han sido identificados en éstas células, los cuales se cree que son activados por metabolitos microbianos (73).

Como en el caso de la salud digestiva, los AGCC cobran una gran importancia en el eje intestino-microbioma intestinal, ya que inducen la liberación de la mayor parte de las moléculas encontradas en las células enteroendocrinas (74).

Además, se cree que el acetato, butirato y propionato modulan la expresión y secreción de GLP-1, la cual esta relacionada con la sensación de saciedad y con cambios en el comportamiento (73).

Uno de los ejemplos más claros de la relación entre el microbioma y el cerebro se encuentra en las células enterocromafinas, las cuales junto con las neuronas del sistema nervioso entérico presentan el 95% de la serotonina total del huésped. Sólo el 5% se encuentra en el SNC (69). Teniendo en cuenta que la serotonina juega un papel central en la regulación de la motilidad y secreciones del tracto gastrointestinal, la microbiota juega un papel fundamental en el sistema serotoninérgico (75) También cabe destacar que se cree que los AGCC y los AB2 regulan una parte significativa de la serotonina de las células enterocromafinas (69).

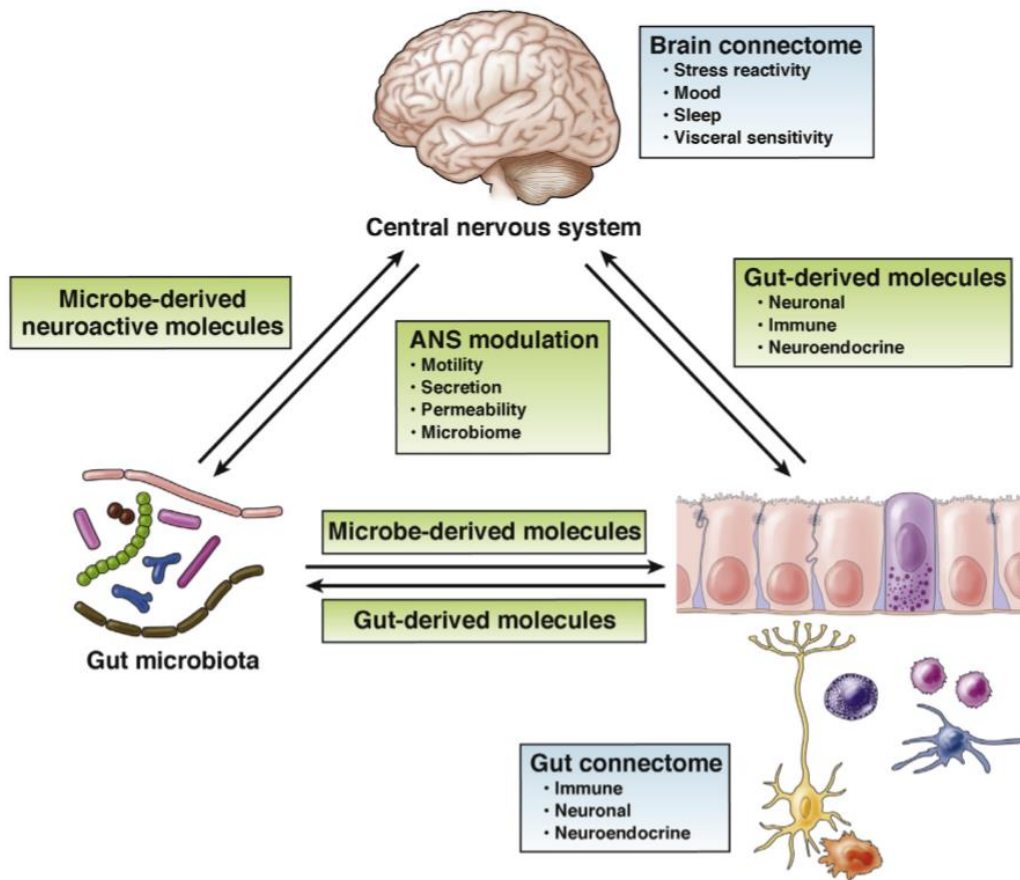


Figura 12. Eje microbioma-intestino-cerebro (77)

El huésped no es capaz de sintetizar triptófano, por tanto la ingesta de proteínas con dicho aminoácido es primordial para su obtención. El microbioma juega un importante papel en la biodisponibilidad del triptófano a nivel periférico, lo cual es importante, ya que es un precursor de la serotonina y de otros neurotransmisores (76).

Muchos estudios han localizado RAPG asociados a los AGCC en los ganglios cervicales, ganglios paravertebrales, ganglios simpáticos de los troncos torácicos y lumbares simpáticos y ganglios vagales, sugiriendo una activación neuronal por parte de los AGCC producto del metabolismo microbiano (77).

Las situaciones de estrés o de desestabilidad emocional llevan a alteraciones en la motilidad del tracto gastrointestinal y a una peor permeabilidad del epitelio intestinal. Ello puede conllevar a un mayor riesgo de infecciones del microbioma oportunista o a la entrada de componentes derivados del metabolismo microbiano que pueden dañar el tejido, inducir una respuesta pro-inflamatoria y alterar el equilibrio entre el sistema inmune y el microbioma (78).

Teniendo en cuenta el importante papel que tiene la microbiota en la salud mental, se cree que un estado de disbiosis y/o alteraciones en la composición del microbioma intestinal contribuye al desarrollo y progresión de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson (79).

8. Enfermedad de Alzheimer

Caracterizado por ser la forma más común de demencia, la enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa ligada a daño cognitivo. Está asociada a una acumulación extracelular de péptidos β -amiloides ($A\beta$) en forma de placas seniles y la acumulación intracelular de proteínas tau hiperfosforiladas que forman ovillos neurofibrilares. Además, se encuentra fuertemente asociado a un estado de neuroinflamación (80).

A pesar de que la etiología de la EA no es clara del todo, se sabe que tiene su origen a través de la interacción de factores genéticos y ambientales. La edad avanzada es su principal factor de riesgo, junto con el historial familiar, los genes susceptibles y recientemente, se postula que el microbioma intestinal tenga un importante papel en el desarrollo de la enfermedad, ya que este modula la función cerebral a través del eje microbiota-intestino-cerebro (81)

El microbioma presente en el tracto gastrointestinal tiene la capacidad de excretar enormes cantidades de lipopolisacáridos (LPS) y amiloides, los cuales contribuyen a la patogénesis de la EA, especialmente durante el proceso de envejecimiento, en el que el epitelio intestinal y la barrera hematoencefálica (BHE) son más permeables. Se ha propuesto que los LPS y los amiloides puedan pasar directamente a través de un epitelio intestinal y una BHE comprometidos o indirectamente por activación de las citoquinas asociadas a LPS/amiloides (**Fig. 13**)

Los LPS, conocidos también como endotoxinas, son un componente principal en la membrana externa de las bacterias gran-negativas. Se ha observado en numerosos estudios con animales que inducen una respuesta inflamatoria, algunos de estos procesos inflamatorios son los mismos que se observan en la EA (82). Otros estudios muestran niveles plasmáticos de LPS mucho mayores en los pacientes con EA respecto a los controles sanos (83).

Se ha encontrado una asociación inversa en relación a la concentración de LPS plasmático con la población de *Bifidobacterium* spp., la cual se sabe que tiene un importante papel en el mantenimiento de la integridad del epitelio intestinal e impedir el paso de bacterias o endotoxinas a través de él (84).

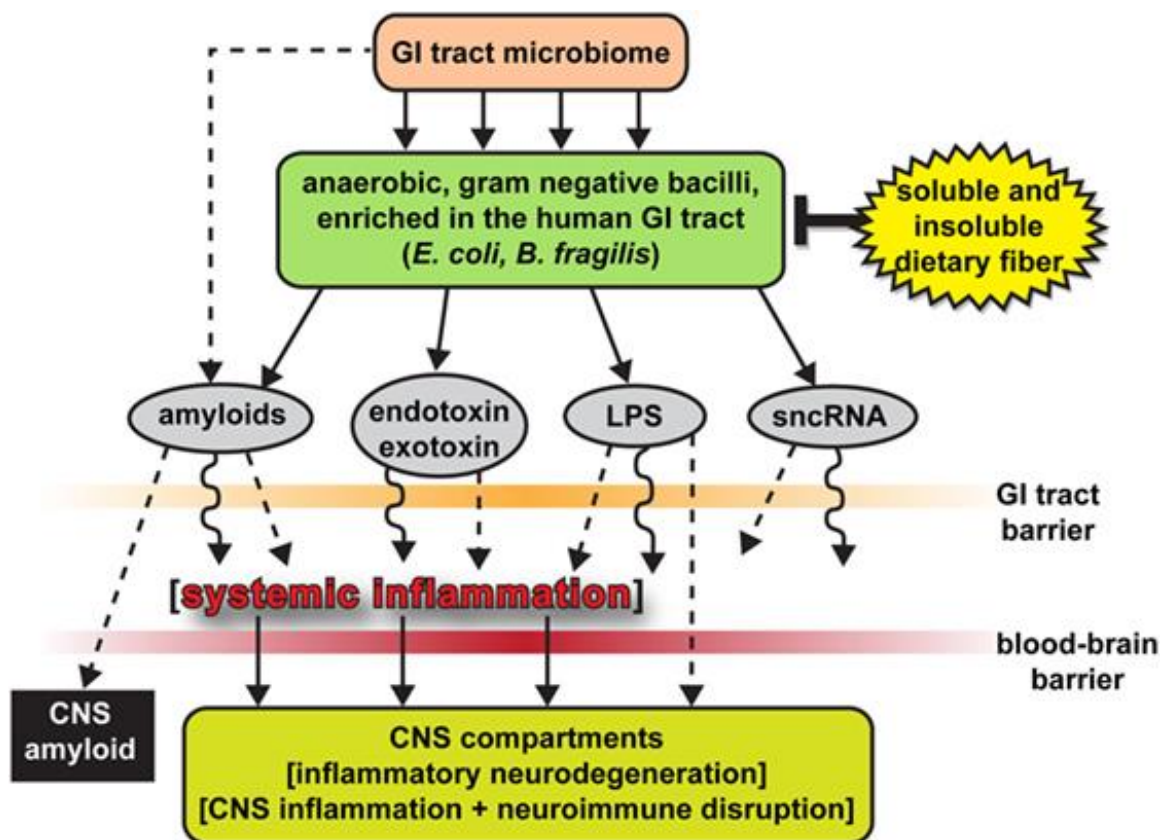


Figura 13. Productos del microbioma y sus interacciones en la EA. (82)

Por otra parte, los amiloides son un componente que puede ser generado por una gran variedad de bacterias como *E. coli*, *B. fragilis*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enterica*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Staphylococcus aureus*, y quizás, contribuir en el desarrollo de la EA (85).

Una importante asociación se encuentra en el padecimiento de DM2. En los pacientes de EA, el 81% presenta resistencia a la insulina o cierta intolerancia a la glucosa (83). La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia desencadenan un estado inflamatorio y se encuentran asociadas a un aumento en la expresión de agentes pro-inflamatorios que contribuyen al desarrollo de la EA. Siendo más específicos, se postula que la resistencia a la insulina por parte de los receptores localizados en el cerebro, puedan promover una disminución del estado cognitivo y provocar la enfermedad (86).

Los AGCC como el butirato, pueden contribuir como factor protector en el desarrollo de la EA (87). Algunos estudios han demostrado que el butirato tiene la capacidad de reducir la señalización del complejo NFκB, el cual puede ser desencadenado por los LPS o citoquinas. Como consecuencia, niveles bajos de butirato pueden suponer una mayor activación de las microglías por los altos niveles de LPS y amiloides bacterianos en el SNC y por tanto derivar en un estado neuroinflamatorio que puede estar involucrado en el desarrollo de la EA (88).

9. Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP), es una compleja y progresiva enfermedad neurodegenerativa caracterizada por varios síntomas motores y no-motores. La destrucción de las neuronas productoras de dopamina en la sustancia negra del mesencéfalo es la principal patología que señala la EP. La pérdida de dichas neuronas productoras de dopamina es la que se cree que provoca la bradiquinesia, el temblor y los otros síntomas motores asociados a la enfermedad. Por otra parte, los síntomas no-motores se encuentran asociados a una deficiente transmisión de las señales sinápticas (89).

Históricamente se creía que solo afectaba a nivel motor, pero hoy en día es evidente que la enfermedad afecta a varios sistemas del organismo que incuban a la señalización endocrina, la memoria, el comportamiento, las funciones sensitivas, la motilidad gastrointestinal, el sueño y la percepción del dolor (90).

Estos síntomas, están relacionados con la disfunción de los sistemas nerviosos autónomo y entérico. Los que incumben al sistema nervioso entérico tienen mucho en común con los síntomas padecidos en el síndrome del colon irritable (77).

El riesgo de padecer EP aumenta a menor motilidad y función del tracto gastrointestinal, estreñimiento y severidad de éstos (91). Recientes estudios sugieren que los síntomas gastrointestinales, sobretodo el estreñimiento severo, son uno de los primeros síntomas que se identifican en la enfermedad, pudiendo aparecer hasta 20 años antes de la disfunción motora (92).

Uno de los marcadores de la EP es la acumulación de cuerpos inclusivos neuronales, conocidos como cuerpos de Lewy, en varias partes del cerebro. Estos cuerpos inclusivos son redondeados, densos y eosinofílicos y formados por plegamientos desordenados de alfa-sinucleína (AS), ubiquitina, proteínas complementarias y proteínas estructurales citoplasmáticas (93).

En condiciones normales, la AS existe como un monómero soluble y se cree que esta involucrada en la liberación de neurotransmisores a través de la interacción con los complejos vesiculares para facilitar el transporte, liberación y recaptación de los neurotransmisores. En cambio, en condiciones patológicas vistas en la EP (**Fig. 14**), la proteína se encuentra en una forma menos soluble que se agrega con otras proteínas y forma los cuerpos de Lewys (94). A pesar de que se reconocen estos agregados proteicos como característicos de la EP, no se sabe a ciencia cierta por qué ni cómo se forman éstas acumulaciones y está en plena investigación (95).

Actualmente, los estudios que buscan la asociación entre el microbioma y la EP, centran su atención en los potenciales mecanismos por los cuales la microbiota contribuye a la formación de las formas patogénicas de las AS en el sistema nervioso enteral y el SNC.

Se sugiere que los LPS pueden tener un papel importante en el proceso inflamatorio visto en las enfermedades neurodegenerativas que esta relacionado con la AS. En un estudio realizado en ratones, a los cuales se les administró una inyección intracerebral de AS y fueron expuestos a bacterias con LPS se observó que las AS adquirirían una forma fibrilar diferente respecto a los ratones a los que también se les administró la AS pero con bacterias sin LPS (92).

El hecho de que la exposición a los LPS cause que las AS adopten una forma y agregado típico de la patología de la EP en los ratones, sugiere que una ecología microbiana rica en una población gram-negativa y poseedora de LPS pueda provocar una mala conformación de las AS.

En un estudio reciente se observó las biopsias endoscópicas realizadas en pacientes que presentaban inflamación gástrica y duodenal. Se encontró que la AS se detectó en el duodeno de los pacientes y su concentración estaba directamente relacionada con el grado de inflamación del epitelio intestinal. Los resultados de este estudio, junto con la fuerte asociación observada entre la EP y la presencia de AS en la submucosa del colon, sugiere que la inflamación gastrointestinal pueda ser un potencial factor en la patogénesis de la EP (96).

Por otra parte, se postula que los pacientes con EP muestran una escasa población en especies productoras de butirato como *F. prausnitzii* y otros AGCC. Como ya se menciona anteriormente, los AGCC generalmente se asocian con el mantenimiento de la integridad del epitelio intestinal y de la BHE y son una de las pocas sustancias capaces de cruzar la BHE. Por tanto, los niveles bajos de AGCC encontrados en pacientes con EP ofrecen un mecanismo plausible por el cual la permeabilidad entre el intestino, la sangre y el cerebro se vea aumentada y conlleve una mayor exposición a los componentes bacterianos como los LPS, que induzcan a la agregación de las AS en el sistema nervioso entérico (97).

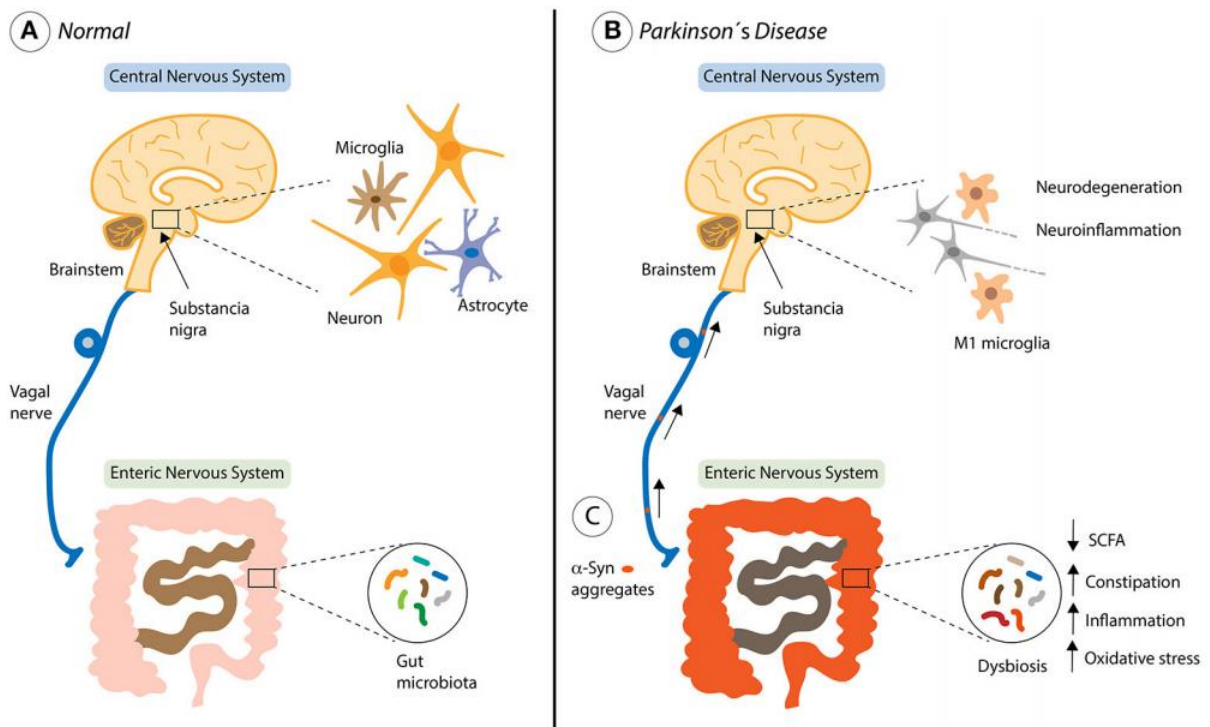


Figura 14. Las interacciones del microbioma y la enfermedad de Parkinson. (98)

10. Conclusiones

- La comprensión del microbioma intestinal y sus interacciones se encuentran en plena fase emergente, se requieren más estudios en el futuro.
- Se requieren más estudios para establecer patrones interindividuales, es decir, un mapeado del microbioma.
- El nacimiento por vía vaginal y la alimentación con leche materna aporta un microbioma sano al recién nacido.
- Aún no está claro si la disbiosis producida por la supresión de funciones específicas del sistema inmune se debe a la inflamación resultante de la proximidad de la microbiota con el epitelio intestinal o si es debida a la pérdida de la función inmune en sí misma. Es necesario esclarecer la causalidad.
- La existencia de múltiples factores que existen en la patogenia de las enfermedades pueden complicar establecer una conexión clara de éstas y la población microbiana.
- El microbioma probablemente tenga un importante papel en el desarrollo de las enfermedades inflamatorias intestinales y el cáncer colorrectal.
- Los metabolitos microbianos pueden atravesar las barreras biológicas del huésped y generar respuestas en el organismo.
- Parece ser que los AGCC actúan como factor protector en las patologías expuestas. Destaca el papel de *F. prauznitzii* como posible marcador de salud.
- El microbioma puede tener influencia en el desarrollo de los procesos bioquímicos y neuronales que tienen lugar en las enfermedades neurodegenerativas.
- Se hace necesario comprender la relación bidireccional entre el huésped y el microbioma de cara a nuevas propuestas terapéuticas.

Bibliografía

1. Baohong W, Mingei Y, Longxian L, Zongxin L, Lanjuan L. The Human Microbiota in Health and Disease. In *Engineering* 3.; 2017. p. 71-82.
2. Brown E, Sadarangani M, Finlay B. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. In *Nature Immunology*.; 2013. p. 660-667.
3. Iebba V, Totino V, Gagliardi A. Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. In *New Microbiologica*.; 2016. p. 1-12.
4. Gupta H, Soo Youn G, Jea Shin M, Tae Suk K. Role of Gut Microbiota in Hepatocarcinogenesis. *Microorganisms*. 2019 May; 7(121).
5. Healey G, Murphy R, Brough L, Butts C, Coad J. Interindividual variability in gut microbiota and host response to dietary interventions. In *Nutrition Reviews*.; 2017. p. 1059-1080.
6. Davenport E, Sanders J, Jin Song S, Amato K, Clark A, Knight R. The human microbiome in evolution. *BMC Biology*. 2017 December; 15(127).
7. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. In *Biochemical Journal*.; 2017. p. 1823-1836.
8. Sicard JF, Le Bihan G, Vogeleer P. Interactions of Intestinal Bacteria with Components of the Intestinal Mucus. *Frontiers in Cellular Infection and Microbiology*. 2017 September; 7(387).
9. Kataoka K. The intestinal microbiota and its role in human health and disease. In *The Journal of Medical Investigation*.; 2016. p. 27-37.
10. Heintz-Buschart A, Wilmes P. Human gut microbiome: function matters. *CellPress*. 2017.
11. Khan Mirzaei M, Corinne M. The Mammalian Gut as a Matchmaker. *Cell Host and Microbe*. 2017 December;(6).
12. Samarkos M, Mastrogianni E, Kampouroupolou O. The role of gut microbiota in *Clostridium difficile* infection. In *European Journal of Internal Medicine*.; 2018. p. 28-32.
13. Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Recent advances in basic science*. 2019 April.
14. Donaldson G, Lee S, Mazmanian S. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nature Reviews. Microbiology*. 2016 January; 14(1).
15. Wells J, Brummer R, Derrien M, McDonald T, Troost F, Cani P, et al. Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers. 2017 March; 312(3).
16. Jandhyala S, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy N. Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology*. 2015 August; 21(29).

17. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2017 December; 81(4).
18. Quigley E. Microbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerative Diseases. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2017 October; 17(12).
19. Odamaki T, Kato K, Sugahara H, Hashikura N, Takahashi S, Xiao Jz, et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiology*. 2016; 16(90).
20. Dikongué E, Ségurel L. Latitude as a co-driver of human gut microbial diversity. *Bioessays*. 2017; 39(1600145).
21. Singh R, Chang HW, Yan D, Lee K, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of Translational Medicine*. 2017; 15(73).
22. Monda V, Villano I, Messina A, Valenzano A, Esposito T, Moscatelli F, et al. Exercise Modifies the Gut Microbiota with Positive Health Effects. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017; 2017(3831972).
23. Silbergeld E. The Microbiome: Modulator of Pharmacological and Toxicological Exposures and Responses. In *Toxicologic Pathology*.; 2017. p. 190-194.
24. Walker R, Clemente J, Inga P, Loos R. The prenatal gut microbiome: Are we colonized with bacteria in utero? *HHS Public Access*. 2017 August.
25. Jasaveric E, Morrison K, Bale T. Sex differences in the gut microbiome-brain axis across the lifespan. *Philosophical Transactions Real Society B*. 2015 November; 371(20150122).
26. Kim A. Dysbiosis. A review highlighting obesity and inflammatory bowel disease. *Journal Clinic Gastroenterology*. 2015 December; 49(1).
27. Yuichiro Y. Gut Microbiota in Health and Disease. In *Annals of Nutrition and Metabolism*.; 2017. p. 242-246.
28. Mangal Patel R, Denning P. Intestinal Microbiota and Its Relationship with Necrotizing Enterocolitis. In *Pediatric Research*.; 2015. p. 232-238.
29. Mariat D, Firmesse O, Levenez FGV, Sokol H, Doré J, Corthier G, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiology*. 2009 June.
30. O'Toole P, Jeffery I. Gut microbiota and aging. *Science*. 2015 December; 350(6265).
31. Johnson C, Ownby D. The Infant Gut Bacterial Microbiota and Risk of Pediatric Asthma and Allergic Diseases. In *Translational Research*.; 2017. p. 60-70.

32. Koleva P, Bridgman S, Kozyrskyj A. The Infant Gut Microbiome: Evidence for Obesity Risk and Dietary Intervention. In *Nutrients.*; 2017. p. 2237-2260.
33. Davis-Richardson A, Triplett E. A model for the role of gut bacteria in the development of autoimmunity for type 1 diabetes. In *Diabetologia.*; 2015. p. 1386-1393.
34. Shapiro J, Subedi S, Leleiko N. Inflammatory Bowel Disease. *Paediatrics in Review.* 2016; 37(8).
35. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Disease. In *Gastroenterology.*; 2011. p. 1785-1794.
36. Sheehan D, Shanahan F. The Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology Clinics of North America.* 2017 March; 46(1).
37. Ananthakrishnan A. Epidemiology and risk factors for IBD. In *Gastroenterology and Hepatology.*; 2015. p. 205-207.
38. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology.* 2014 January; 20(1).
39. Prosberg M, Bendsten F, Vind I, Petersen A, Gluud L. The association between the gut microbiota and the inflammatory bowel disease activity: a systematic review and meta-analysis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2016; 51(12).
40. Yu Y, Rodriguez J. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Seminars in pediatric surgery.* 2017 December; 26(6).
41. Johansson M. Mucus Layers in Inflammatory Bowel Disease. *Future Directions and Methods in IBD Research.* 2014 November; 20(11).
42. Wang S, Shao B, Zhao S, Fang J, Gu L, Miao C, et al. Impact of Paneth Cell Autophagy on Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Immunology.* 2018 April; 9(693).
43. Arike L, Hansson G. The Densely O-Glycosylated MUC2 Mucin Protects the Intestine and Provides Food for the Commensal Bacteria. *Journal of Molecular Biology.* 2016 August; 428(16).
44. Okamoto R, Watanabe M. Role of epithelial cells in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel disease. *Journal of Gastroenterology.* 2016 January; 51(1).
45. Siegmund B. Cytomegalovirus infection associated with inflammatory bowel disease. *The Lancet. Gastroenterology and Hepatology.* 2017 May; 2(5).
46. Chilton C, Pickering D, Freeman J. Microbiologic factors affecting *Clostridium difficile* recurrence. *Clinical Microbiology and Infection.* 2018 May; 24(5).
47. Miyoshi J, Chang E. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Translational Research.* 2017 January; 38(48).

48. Orel R, Trop T. Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2014 September; 20(33).
49. Lu W, Feng Y, Jing F, Han Y, Lyu N, Liu F, et al. Association Between Gut Microbiota and CD δ Recovery in HIV-1 Infected Patients. *Frontiers in Microbiology*. 2018 July; 9(1451).
50. Fabrizio L, Yehuda S. The Microbiome in autoimmune diseases. *Clinical and Experimental Immunology*. 2019 January; 195(1).
51. Cao Y, Shen J, Ran Z. Association between *Faecalibacterium prausnitzii* Reduction and Inflammatory Bowel Disease: a Meta-Analysis and Systematic Review of the Literature. *Gastroenterology Research and Practice*. 2014 March; 2014(87275).
52. Gajendran M, Loganathan P, Catinella A, Hashash J. A comprehensive review and update on Crohn's disease. In *Disease-a-month*.; 2018. p. 20-57.
53. Machiels K, Joossens M, Sabino J, De Preter V, Arijs I, Eeckhaut V, et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2013 August; 2013(304833).
54. Van der Beek C, Dejong C, Troost F, Masclee A, Lenaerts K. Role of short-chain fatty acids in colonic inflammation, carcinogenesis, and mucosal protection and healing. *Nutrition Reviews*. 2017 April; 75(4).
55. Barko P, M M, Swanson K, D W. The Gastrointestinal Microbiome: A Review. In *Journal of Veterinary Internal Medicine*.; 2018. p. 9-25.
56. Al-Asmakh M, Hedin L. Microbiota and the control of blood-tissue barriers. *Tissue Barriers*. 2015 May; 3(3).
57. Gao R, Gao Z, Huang L, Qin H. Gut microbiota and colorectal cancer. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2017 May; 36(5).
58. Grivennikov S. Inflammation and colorectal cancer: colitis-associated neoplasia. *Seminars in Immunopathology*. 2013 March; 35(2).
59. Tomasello GTP, Damiani P, Sinagra E, Di Trapani B, Zeenny M, Hussein I, et al. Dismicrobism in inflammatory bowel disease and colorectal cancer: changes in response of colocytes. *World Journal of Gastroenterology*. 2014 December; 20(48).
60. Gonçalves P, Martel F. Butyrate and colorectal cancer: the role of butyrate transport. *Current Drug Metabolism*. 2013 November; 14(9).
61. Rajagopala S, Vashee S, Oldfield L, Suzuki Y, Venter J, Telenti A, et al. The Human Microbiome and Cancer. *Cancer Prevention Research*. 2017 April; 10(4).
62. Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn A, Mackay C, L M. The role of short-chain fatty acids in health and disease. In *Advances in immunology*.; 2014. p. 91-119.
63. Sun M, Wu W, Liu Z, Cong Y. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GCPR, and inflammatory bowel disease. *Journal of Gastroenterology*. 2017 January; 52(1).

64. Turati F, Rossi M, Pelucchi C, Levi F, La Vecchia C. Fruit and vegetables and cancer risk: a review of southern European studies. *The British Journal of Nutrition*. 2015 April; 113(2).
65. Sasso A, Latella G. Dietary components that counteract the increased risk of colorectal cancer related to red meat consumption. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2018 August; 69(5).
66. Staley C, Weingarden A, Khoruts A, Sadowsky M. Interaction of gut microbiota with bile acid metabolism and its influence on disease states. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2017 January; 101(1).
67. Stetka B. Mind over meal. Does weight-loss surgery rewire gut-brain connections? *In Neuroscience.*; 2019. p. 45-49.
68. Aidy S, Stilling R, Dinan T, Cryan J. Microbiome to Brain: Unravelling the Multidirectional Axes of Communication. *In Advances in Experimental Medicine and Biology.*; 2016. p. 301-336.
69. De Clercq N, Frissen M, Groen A, Nieuwdorp M. Gut Microbionia and the Gut-Brain Axis: Nwe Insights in the Pathophysiology of Metabolic Syndrome. *In Psychosomatic Medicine.*; 2017. p. 874-879.
70. Logsdon A, Erickson M, Rhea E, Salameh T, Banks W. Gut Reactions: How the blood-brain barrier connects the microbiome and the brain. *Experimental Biology and Medicine*. 2018 January; 243(2).
71. Forsythe P, Bienenstock J, Kunze W. Vagal pathways for microbiome-brain-gut-axis communication. *In Advances in Experimental Medicine and Biology.*; 2014. p. 115-133.
72. Dinan T, Cryan J. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2017 March; 46(1).
73. Torres-Fuentes C, Schellekens H, Dinan T, Cryan J. The microbiota-gut-brain axis in obesity. *The Lancet. Gastroenterology and Hepatology*. 2017 October; 2(10).
74. Lu V, Gribble F, Reimann F. Free Fatty Acid Receptors in Enteroendocrine Cells. *Endocrinology*. 2018 July; 7(159).
75. O'Mahony S, Clarke G, Borre Y, Dinan T, Cryan J. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural brain research*. 2015 January; 277(32).
76. Jenkins T, Nguyen J, Polglaze K, Bertrand P. Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. *Nutrients*. 2016 January; 20(8).
77. Martin C, Osadchiy V, Kalani A, Mayer E. The Brain-Gut-Microbiome Axis. *In Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology.*; 2018. p. 133-148.
78. Liu R. The microbiome as a novel paradigm in studying stress and mental health. *The American Psychologist*. 2017 October; 72(7).

79. Marizzoni M, Provasi S, Cattaneo A, Frisoni G. Microbiota and neurodegenerative diseases. *Current Opinion in Neurology*. 2017 December; 30(6).
80. Cai Z, Hussain M, Yan L. Microglia, neuroinflammation, and beta-amyloid protein in Alzheimer's disease. *The International Journal of Neuroscience*. 2014 May; 5(124).
81. Pistollato F, Sumalla S, Elio I, Masias M, Giampieri F, Battino M. Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease. *Nutrition Reviews*. 2016 October; 10(74).
82. Zhao Y, Cong L, Jaber V, Lukiw W. Microbiome-Derived Lipopolysaccharide Enriched in the Perinuclear Region of Alzheimer's Disease Brain. *Frontiers in Immunology*. 2017 September; 2017(1064).
83. Jiang C, Li G, Huang P, Liu Z, Zhao B. The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017; 58(1).
84. Rodes L, Khan A, Paul A, Coussa-Charley M, Marinescu D, Shao W. Effect of probiotics *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* on gut-derived lipopolysaccharides and inflammatory cytokines: an in vitro study using human colonic microbiota model. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2013 April; 4(23).
85. Van Gerven N, Klein R, Hultgren S, Remaut H. Bacterial amyloid formation: structural insights into curli biogenesis. *Trends in Microbiology*. 2015 November; 11(23).
86. Baglietto D, Shi J, Yaeger D, Ager R, LaFerla F. Diabetes and Alzheimer's disease crosstalk. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*.; 2016. p. 272-287.
87. Lei E, Vacy K, Boon W. Fatty acids and their therapeutic potential in neurological disorders. In *Neurochemistry International*.; 2016. p. 75-84.
88. Granic I, Dolga A, Nijholt I, Van Dijk J, Eisel U. Inflammation and NF-kappaB in Alzheimer's disease and diabetes. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2009; 4(16).
89. O T, A S. Epidemiology of Parkinson's Disease. *Journal of Neural Transmission*. 2017 August; 8(124).
90. Weintraub D, Claassen D. Impulse Control and Related Disorders in Parkinson's Disease. In *International Review of Neurobiology*.; 2017. p. 679-717.
91. Hu X, Wang T, Jin F. Alzheimer's disease and gut microbiota. *Science China*. 2016 October; 10(59).
92. Fitzgerald E, Murphy S, Martinson H. Alpha-Synuclein Pathology and the Role of the Microbiota in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neuroscience*. 2019 April; 13(369).
93. Wakabayashi K, Tanji K, Mori F, Takahashi H. The Lewy body in Parkinson's disease: molecules implicated in the formation and degradation of alpha-synuclein aggregates. *Neuropathology*. 2007 October; 5(27).

94. Rocha E, De Miranda B, Sanders L. Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. In *Neurobiology of Disease.*; 2018. p. 249-257.
95. Bengoa N, Roberts R, Wade R, Alegre J. Alpha-synuclein oligomers: a new hope. *Acta Neuropathologica.* 2017 December; 6(134).
96. Shin C, Park S, Yun J, Shin J, Yang H, Lee H, et al. Fundamental limit of alpha-synuclein pathology in gastrointestinal biopsy as a pathologic biomarker of Parkinson's disease: Comparison with surgical specimens. In *Parkinsonism and Related Disorders.*; 2017. p. 73-78.
97. Sun M, Shen Y. Dysbiosis of gut microbiota and microbial metabolites in Parkinson's Disease. In *Ageing Research Reviews.*; 2018. p. 53-61.
98. Troncoso-Escudero P, Parra A, Nassif M, Vidal R. Outside in: Unraveling the Role of Neuroinflammation in the Progression of Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology.* 2018 October; 9(860).