



**USOS EN NUTRICIÓN DE PROBIÓTICOS MODIFICADOS
GENÉTICAMENTE Y POSTBIÓTICOS COMO ALTERNATIVA**

Trabajo de Fin de Grado en Nutrición Humana y Dietética

Curso 2023/2024

ALUMNO: Santiago Del Valle Iglesias

TUTORES: F. Javier Arias Vallejo y Alessandra Girotti



Contenido

RESUMEN	3
1. ANTECEDENTES	4
2. OBJETIVOS	11
2.1. Objetivo general.....	11
2.2. Objetivos específicos	11
3. METODOLOGIA.....	11
3.1. Tipo de estudio.....	11
3.2. Método de recopilación de datos y análisis.	11
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	14
4.1. Probióticos modificados genéticamente	14
4.1.1. Métodos de Modificación Genética.....	14
4.1.2. Ventajas de los Probióticos Modificados Genéticamente	15
4.1.3. Riesgos de los Probióticos Modificados Genéticamente.....	17
4.1.4. Legislación y Regulación	19
4.2. Postbióticos.....	20
4.2.1. Mecanismos de Acción postulados	20
4.2.2. Ventajas e Inconvenientes	21
4.2.3. Regulación y Legislación	21
4.2.4. Uso Actual en la Industria Alimentaria	22
5. CONCLUSIÓN	22
6. REFERENCIAS	26
ANEXO 1	31



JUSTIFICACIÓN

La relevancia de este estudio radica en la necesidad de una revisión actualizada de la literatura existente sobre probióticos modificados genéticamente y postbióticos.

Este trabajo contribuirá al campo de la nutrición y la dietética proporcionando una visión comprensiva de los probióticos modificados genéticamente y los postbióticos, comparando sus beneficios y riesgos, y evaluando su potencial como herramientas terapéuticas y preventivas en la práctica clínica y la industria alimentaria. Asimismo, se espera que los resultados de esta revisión sirvan como base para futuras investigaciones y para la formulación de políticas y regulaciones que promuevan el uso seguro y efectivo de estos productos innovadores.

RESUMEN

Antecedentes: Los probióticos son beneficiosos para la salud humana, apoyando la digestión y el sistema inmunológico. Para mejorar su eficacia, se han desarrollado probióticos modificados genéticamente. Los postbióticos, derivados de microorganismos inactivos, ofrecen beneficios similares con mayor estabilidad y menor riesgo.

Objetivos: Revisar la literatura científica sobre probióticos modificados genéticamente y postbióticos, comparando sus beneficios y riesgos, y evaluar el potencial de los postbióticos en la modificación genética.

Metodología: Se realizó una revisión exhaustiva en PubMed de estudios publicados en los últimos 10 años, centrada en ensayos clínicos y revisiones sistemáticas sobre probióticos modificados genéticamente y postbióticos. Se seleccionaron 22 artículos relevantes.

Resultados y Discusión: Los probióticos modificados genéticamente se desarrollan mediante técnicas avanzadas de biología molecular como la transformación plasmídica y CRISPR-Cas9. Estos probióticos pueden producir compuestos terapéuticos específicos, mejorar la estabilidad en el tracto gastrointestinal y desarrollar nuevas funcionalidades. Sin embargo, presentan riesgos como la transferencia horizontal de genes y posibles efectos tóxicos. La regulación de los probióticos modificados genéticamente varía significativamente entre regiones. Por otro lado, los postbióticos ofrecen beneficios similares a los probióticos, con una mayor estabilidad y menores riesgos de infecciones. Se necesitan más estudios clínicos para confirmar sus beneficios.

Conclusión: Tanto los probióticos modificados genéticamente como los postbióticos tienen un gran potencial para mejorar la salud humana. Los probióticos modificados genéticamente pueden superar limitaciones de los probióticos tradicionales, mientras que los postbióticos son una alternativa segura y estable. Es crucial una evaluación rigurosa de riesgos y beneficios, y una regulación adecuada.

Palabras clave: Probióticos, Probióticos Modificados Genéticamente, Postbióticos, Microbiota, Salud Intestinal, Transferencia Horizontal de Genes, Regulación.

1. ANTECEDENTES

El uso de probióticos se remonta a la antigüedad, alrededor del año 2000 a.C., cuando se descubrió cómo conservar la leche por períodos más largos mediante su fermentación. Aunque no eran conscientes de la existencia de bacterias y levaduras, los primeros fabricantes de alimentos transformaban la leche en productos lácteos fermentados. La primera mención científica a los probióticos se dio a principios del siglo XX, cuando el microbiólogo ruso Elie Metchnikoff, ganador del Premio Nobel, propuso que el consumo de bacterias lácticas podía promover la salud y prolongar la vida. En 1907, Metchnikoff observó que los campesinos búlgaros que consumían regularmente yogur vivían más tiempo y tenían mejor salud gastrointestinal, atribuyéndolo a los efectos beneficiosos de las bacterias presentes en el yogur (1)(2).

La definición contemporánea de probióticos, propuesta por la FAO y la OMS, mantiene la esencia de lo que Metchnikoff conocía en su época. Se describen como "microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren beneficios a la salud del huésped". Estos microorganismos, principalmente bacterias y levaduras, son componentes integrales de la microbiota intestinal, que es la comunidad de microorganismos que habita en el tracto gastrointestinal. Es importante distinguir entre microbiota y microbioma: la microbiota se refiere a los microorganismos en sí mismos, mientras que el microbioma incluye a estos microorganismos junto con sus genes y metabolitos. En esta revisión, nos centraremos principalmente en la microbiota(3,4).

Esta microbiota desempeña un papel esencial en diversos procesos fisiológicos, incluyendo la digestión, la síntesis de vitaminas y la modulación del sistema inmunitario. Además, contribuye a la protección contra patógenos y al mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal, lo que resalta su importancia en la salud digestiva y sistémica del organismo(5)(Figura 1).

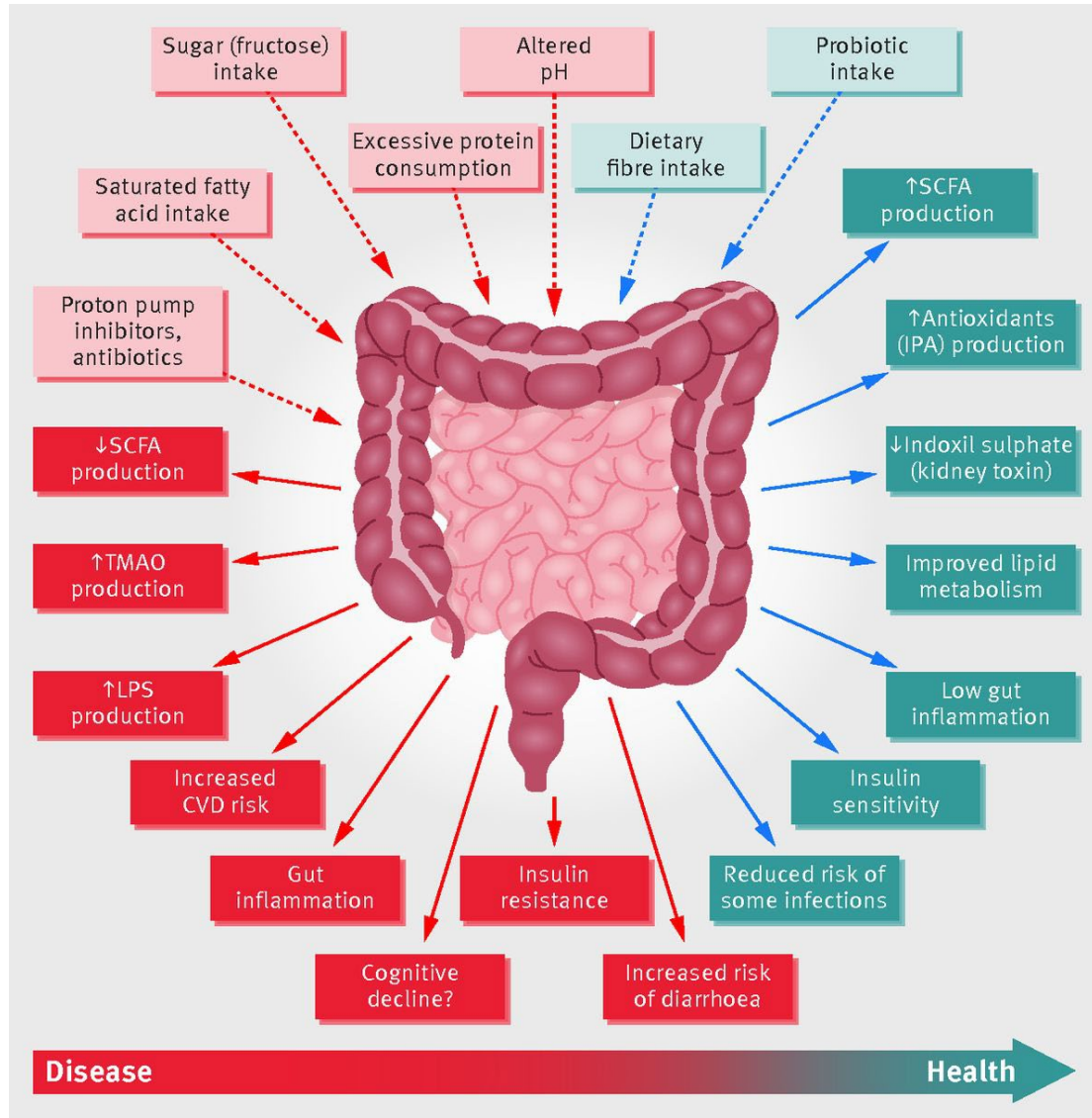


Figura 1. Representación esquemática del papel del microbiota intestinal en la salud y la enfermedad, dando algunos ejemplos de entradas y salidas. CVD=enfermedad cardiovascular; IPA=ácido indolpropiónico; LPS=lipopolisacárido; SCFA=ácidos grasos de cadena corta; TMAO=óxido de trimetilamina.(5)

Los probióticos, como componente principal de la microbiota, tienen una amplia gama de efectos beneficiosos en el organismo humano que han sido respaldados por numerosos estudios científicos y evidencias clínicas.

En primer lugar, los probióticos son bien conocidos por su capacidad para mejorar la salud digestiva. Pueden facilitar la digestión y la absorción de nutrientes al ayudar a descomponer alimentos que el intestino humano no puede digerir completamente, como las fibras no digeribles, lo que produce ácidos grasos de cadena corta (AGCC)

beneficiosos para la salud intestinal (6). Además, varios estudios han evidenciado que la administración de probióticos disminuye la incidencia de diarrea asociada a antibióticos en adultos y niños y la diarrea causada por infecciones. Cepas como *Lactocaseibacillus rhamnosus* (*L. rhamnosus*), *Lactocaseibacillus casei* (*L. casei*), *Limosilactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) y *Saccharomyces boulardii* han demostrado reducir la duración de la diarrea aguda, con dosis recomendadas entre 5 y 40 mil millones de CFU/día (7).

Los probióticos también pueden aliviar los síntomas del síndrome del intestino irritable (SII), como el dolor abdominal, la hinchazón y las alteraciones en el hábito intestinal. Cepas como *Bifidobacterium infantis* han mostrado reducir significativamente estos síntomas en ensayos clínicos(8). Además, cepas de *Lactococcus lactis* NCDO 2118 (*L. lactis* NCDO 2118) y *Bifidobacterium longum* 536 (*BB536*) han demostrado ayudar a mantener la remisión en pacientes con colitis ulcerosa (CU) y/o a reducir la severidad de los brotes lo que es un avance significativo en el tratamiento de estas enfermedades inflamatorias crónicas (9,10).

En cuanto al sistema inmunológico, los probióticos pueden influir en la función inmunitaria al modular la actividad de las células inmunitarias, como los macrófagos y los linfocitos, y al mejorar la producción de anticuerpos. (11). En concreto varias cepas han demostrado ser útiles en la reducción de las alergias alimentarias. Por ejemplo, cepas como *L. reuteri* ha demostrado capacidad para restaurar el estado de la microflora deteriorada del colon y disminuir las diarreas alérgicas(12). Además, cepas como *L. rhamnosus* han demostrado reducir prevalencia de eccema en los niños y mejorar la adquisición de tolerancia oral en niños con alergia a la proteína de leche de vaca (APLV)(13,14). Aunque el mecanismo de acción exacto no se conoce por completo, se presume que los probióticos mejoran las funciones de la barrera mucosa, estimulan el sistema inmunológico, reduzcan la filtración de antígenos a través de la mucosa, produzcan citocinas antiinflamatorias, aumenten la producción de IgA secretora (excluyendo antígenos de la mucosa intestinal), degraden antígenos dietéticos y regulen al alza las citocinas antiinflamatorias como la IL-10.(15)

Los probióticos también han demostrado tener efectos beneficiosos en la conexión intestino-cerebro, modulando la función cerebral y el comportamiento a través de varias vías. Por ejemplo, la cepa *L. rhamnosus* ha sido objeto de estudios debido a su capacidad

para influir en el sistema nervioso central. Esta cepa puede modificar la producción de neurotransmisores como el ácido gamma-aminobutírico (GABA), que desempeña un papel crucial en la regulación del estado de ánimo y la ansiedad. Otras cepas como *Lactobacillus helveticus* R0052 (*L. helveticus* R0052) y *Bifidobacterium longum* R0175 (*B. longum* R0175) también han demostrado efectos antidepresivos en varios ensayos clínicos y preclínicos. Además, los probióticos pueden influir en la inflamación sistémica y la función de la barrera hematoencefálica, aspectos críticos en la etiología de trastornos neuropsiquiátricos. En general, los probióticos influyen en la salud mental mediante varios mecanismos. Restauran el equilibrio de la microbiota intestinal, lo que aumenta las bacterias beneficiosas y reduce las patógenas, y producen metabolitos como AGCC con propiedades antiinflamatorias. Además, modulan la respuesta inmunitaria reduciendo la inflamación sistémica y cerebral, lo cual es clave en la depresión. Los probióticos también afectan la producción de neurotransmisores como la serotonina y el GABA, que son cruciales para el estado de ánimo y el comportamiento. Asimismo, regulan el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal, disminuyendo los niveles de cortisol relacionados con el estrés. (16–18).

En términos de metabolismo y salud cardiovascular, algunas cepas pueden mejorar el perfil lipídico. Por ejemplo, *L. casei* y *Lactobacillus acidophilus* y *B. bifidum* han mostrado efectos beneficiosos en el control glucémico, el colesterol HDL, la proporción total de colesterol/HDL, así como en los biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo en pacientes diabéticos con enfermedad coronaria. (19). El mecanismo de reducción del nivel de colesterol de los probióticos se basa en la síntesis de hidrolasas de sales biliares que descomponen o desconjugan las sales biliares en colina libre, glicina y grupo amino. La colina libre se excreta, el grupo de aminoácidos se absorbe en el intestino y la taurina y la glicina libres regresan al hígado. Esto aumenta la eliminación de bilis del cuerpo y se utiliza más colesterol para sintetizar la bilis, reduciendo así el nivel de colesterol en la sangre.(20)

Para una visión resumida de los efectos beneficiosos de diferentes cepas de probióticos en la salud humana, consulte (Tabla 1).

Tabla 1. Resumen de los efectos beneficiosos de los probióticos en la salud humana.
Fuente: Elaboración propia.

Beneficio	Acción	Cepas probióticas	Ref.
Mejora de la salud digestiva	Facilitan la digestión y mejoran la absorción de nutrientes	General	(6)
Reducción de la diarrea	Eficacia contra diarrea inducida por rotavirus, Clostridium difficile y la asociada a antibióticos	<i>L. rhamnosus</i> <i>S. boulardii</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. casei</i>	(7)
Alivio de síntomas del SII	Reducción de dolor abdominal, hinchazón y alteraciones en el hábito intestinal. Normalización del ratio IL-10/IL12	<i>Bifidobacterium infantis</i>	(8)
Mantenimiento de la remisión y brotes menos severos en colitis ulcerosa.	Avance significativo en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas	<i>L. lactis</i> NCDO 2118 BB 536	(9,10)
Mejora en AL	Restauración de la microflora y disminución de las diarreas asociadas. Mejora de la tolerancia oral en niños con APLV. Menor prevalencia de eccema en niños.	<i>L. reuteri</i> <i>L. rhamnosus</i>	(12–14)
Mitigación de síntomas de ansiedad y depresión	Producción de metabolitos, reducción de inflamación sistémica, restauración de la eubiosis.	<i>L. rhamnosus</i> <i>L. helveticus</i> R0052 <i>B. longum</i> R0175	(16–18)
Reducción del riesgo de ECV	Beneficios en el control glucémico, el colesterol HDL, la proporción total de colesterol/HDL y en el estrés oxidativo.	<i>L. casei</i> <i>L. acidophilus</i> <i>B. bifidum</i>	(19)

No obstante, a pesar de estos beneficios, los probióticos también presentan algunos inconvenientes y riesgos. Aunque generalmente son seguros, pueden causar efectos secundarios leves como gases y distensión abdominal. En personas inmunocomprometidas o con enfermedades críticas, existe el riesgo de infecciones sistémicas raras pero graves. Se han reportado casos de bacteriemia y fungemia asociadas a la administración de probióticos en estos pacientes (21,22). Además, los probióticos pueden interactuar con ciertos medicamentos, reduciendo su eficacia o causando efectos adversos. En pacientes con pancreatitis aguda, por ejemplo, el uso de probióticos puede aumentar el riesgo de complicaciones graves (23). También se ha observado que algunas cepas pueden interactuar con inmunosupresores, lo que requiere precaución en pacientes trasplantados (24)(Figura 2)

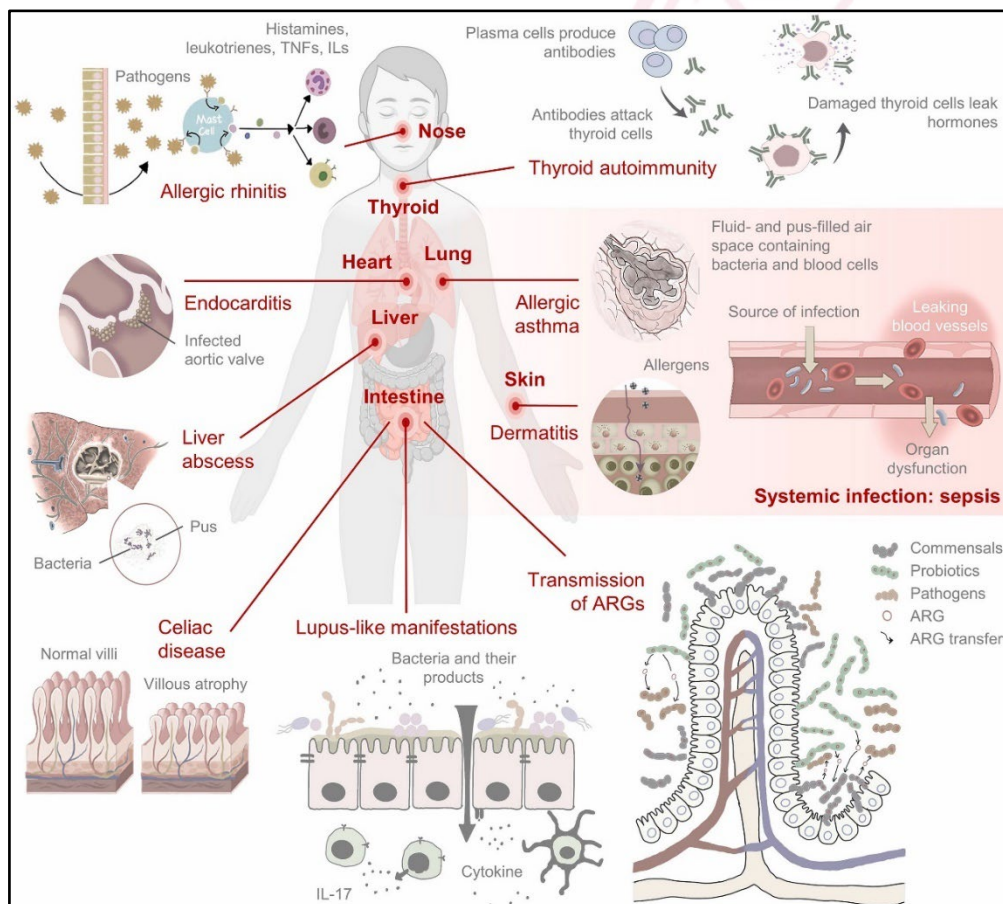


Figura 2. Resumen de los efectos adversos de los probióticos. Extraído de (25)

Otro aspecto crítico es la calidad y regulación de los productos probióticos. La falta de regulación estandarizada puede resultar en productos de calidad variable, donde algunos pueden no contener la cantidad de microorganismos vivos que se afirma en la etiqueta, afectando así su eficacia. La variabilidad en las condiciones de almacenamiento y

transporte también puede influir en la viabilidad de los microorganismos, reduciendo su potencial beneficioso (26).

A raíz de estos beneficios, el interés en los **probióticos modificados genéticamente (PMG)** ha crecido significativamente en los últimos años. La modificación genética permite la creación de cepas probióticas con características mejoradas, como una mayor resistencia a condiciones adversas del tracto gastrointestinal, la producción de compuestos terapéuticos específicos y la mejora de la eficacia en la modulación del sistema inmunológico (27).

Sin embargo, los PMG plantean preocupaciones en cuanto a la seguridad y los posibles riesgos asociados con la liberación de microorganismos modificados genéticamente en el medio ambiente y su uso en seres humanos. Estas preocupaciones han llevado a la búsqueda de alternativas más seguras y efectivas(28).

Por otro lado, en los últimos años ha aumentado el interés en el concepto de **postbióticos**, definidos como preparaciones de microorganismos inanimados y/o sus componentes que confieren beneficios a la salud del huésped. Esta definición, consensuada por la International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP), destaca que los postbióticos pueden contener células microbianas inactivadas o sus componentes, con o sin metabolitos, que contribuyen a los beneficios observados(29).

El interés en los postbióticos radica en que, a diferencia de los probióticos, los postbióticos no contienen microorganismos vivos, proporcionándole una estabilidad y potencial para promover la salud sin los desafíos de almacenamiento y viabilidad de los probióticos vivos. Además, los postbióticos podrían ofrecer soluciones innovadoras para regiones con infraestructuras de refrigeración limitadas como el tercer mundo(29).

El reconocimiento de los efectos beneficiosos de los microorganismos no viables ha llevado al desarrollo de productos postbióticos, que son especialmente relevantes en alimentos fermentados y otros productos alimentarios procesados. Sin embargo, es crucial una caracterización adecuada y la confirmación de los beneficios en ensayos clínicos de alta calidad para garantizar su seguridad y eficacia (29).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

El presente trabajo tiene como objetivo revisar la literatura existente sobre PMG, centrándose en las técnicas de modificación, los beneficios potenciales y los riesgos asociados, y la literatura existente de los postbióticos.

2.2. Objetivos específicos

- Comparar riesgos, beneficios y propiedades de los probióticos tradicionales, los modificados genéticamente y de los postbióticos.
- Analizar el potencial de los postbióticos como alternativa a los PMG.

3. METODOLOGIA

3.1. Tipo de estudio

El presente trabajo consiste en una revisión de la literatura científica existente sobre los PMG y los postbióticos.

3.2. Método de recopilación de datos y análisis.

Para realizar esta revisión, se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en la base de datos PubMed entre marzo y julio de 2024. Los criterios de inclusión y exclusión son los siguientes:

Criterios de inclusión:

- Incluye los términos clave
- Estudios publicados en los últimos 10 años para garantizar la relevancia y actualidad de la información.
- Tipos de artículo: Estudio clínicos, revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios experimentales
- Estudios publicados en inglés

- Texto completo accesible

Criterios de exclusión:

- Artículos que solo discutan probióticos tradicionales sin mencionar los modificados genéticamente o postbióticos.
- Estudios publicados en idiomas distintos al inglés
- Estudios publicados hace más de 10 años, salvo que sean considerados clásicos y relevantes para el contexto histórico.
- Estudios realizados exclusivamente en plantas o microorganismos sin relevancia directa para la salud humana.

Con los criterios de inclusión y exclusión establecidos se realizaron búsquedas en la base de datos de Pubmed con los siguientes términos claves:

- (probiotic OR bacteria) AND (genetically modified OR genetic engineering OR gene editing OR crispr OR recombinant OR transgenic OR transfected OR GMO)
- *postbiotic OR post-biotics OR heat-killed OR parabiotic*

Para garantizar la relevancia y actualidad de los resultados, se limitó la selección a artículos sobre revisiones sistemáticas y ensayos clínicos publicados en los últimos 10 años y exclusivamente en inglés.

La búsqueda, concluida el 3 de julio de 2024, resultó en 489 (423+66) artículos. En primer lugar, se eliminaron aquellos cuyo título claramente no se relacionaba con el tema de la revisión, reduciendo el número de artículos a 71.

El siguiente filtro consistió en una revisión de los resúmenes (abstracts) y se descartaron los artículos cuyo abstract no guardaba relación, quedando 38 artículos.

Finalmente, se realizó una lectura crítica y completa de los artículos restantes, seleccionándose 22 que fueron considerados relevantes para la revisión bibliográfica.

Otras fuentes de información consultadas a fin de obtener otro tipo de información (documentos legislativos, etc.) son las páginas web de organismos oficiales, como, por ejemplo, la FDA, EFSA, OMS, etc.

El proceso de selección se resume en el diagrama (Figura 3).

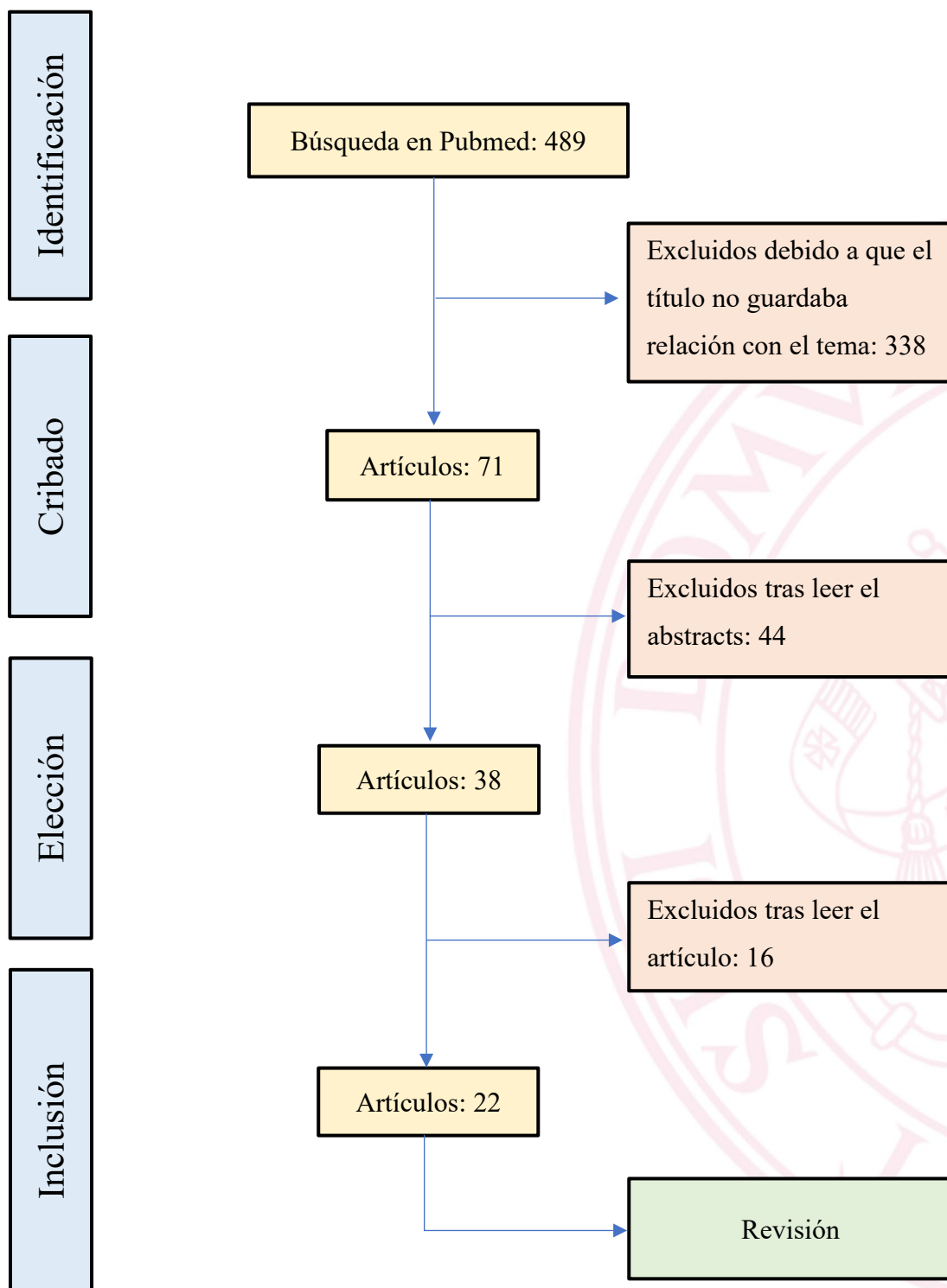


Figura 3. Diagrama de flujo de la selección de artículos. Fuente: Elaboración propia.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Probióticos modificados genéticamente

Para comprender plenamente el potencial de los probióticos y sus aplicaciones en la salud humana, es crucial explorar no solo sus beneficios e inconvenientes naturales, sino también las innovaciones tecnológicas que buscan mejorar sus propiedades. En este contexto, la modificación genética de los probióticos representa un avance significativo. Este enfoque innovador tiene el potencial de amplificar los beneficios ya conocidos de los probióticos y abordar limitaciones específicas.

La modificación genética de los probióticos se lleva a cabo con varios objetivos. Uno de los principales es la mejora de la eficacia terapéutica. Los probióticos pueden ser diseñados para producir compuestos terapéuticos específicos, como enzimas, vitaminas y antimicrobianos, mejorando su efectividad en el tratamiento de enfermedades particulares (30).

Además, la modificación genética puede aumentar la estabilidad y viabilidad de los probióticos. En el entorno hostil del tracto gastrointestinal, muchos probióticos naturales tienen dificultades para sobrevivir y colonizar adecuadamente. La ingeniería genética puede conferir a estos microorganismos mayor resistencia a las condiciones adversas, mejorando su viabilidad y eficacia tras la administración oral (30).

Otra razón crucial para la modificación genética es el desarrollo de nuevas funcionalidades en los probióticos. La ingeniería genética permite la introducción de genes que dotan a los probióticos de capacidades adicionales, como la degradación de toxinas, la modulación del sistema inmune o la detección y respuesta a cambios específicos en el ambiente intestinal (30).

4.1.1. Métodos de Modificación Genética

La modificación genética de los probióticos se realiza utilizando varias técnicas avanzadas de biología molecular. La transformación plasmídica es una de las técnicas más comunes, que implica la introducción de plásmidos (pequeños fragmentos de ADN circular) en las células probióticas. Estos plásmidos pueden portar genes de interés que confieren nuevas propiedades al probiótico. Un estudio demostró la introducción exitosa

de un plásmido en *Lactobacillus plantarum* y *Lactobacillus plantarum*, otorgándole la capacidad de producir β -galactosidasa, una enzima útil en la digestión de lactosa en individuos con intolerancia (31).

Otra técnica de gran relevancia es CRISPR-Cas9, que permite la edición precisa del genoma de los probióticos. Este método puede ser utilizado para insertar, eliminar o modificar genes específicos, mejorando las características deseadas del probiótico. Por ejemplo, *Lactobacillus reuteri* ha sido editado mediante CRISPR-Cas9 para eliminar genes responsables de la resistencia a antibióticos, aumentando su seguridad para el consumo humano (32).

La mutagénesis dirigida es otro método utilizado en la modificación genética de los probióticos. Este enfoque implica la inducción de mutaciones específicas en el genoma del probiótico para alterar sus propiedades fenotípicas. Por ejemplo, mediante mutagénesis dirigida, se han desarrollado cepas de *Bifidobacterium* con mayor capacidad de producir ácido láctico, mejorando su eficacia en la regulación del pH intestinal (33).

4.1.2. Ventajas de los Probióticos Modificados Genéticamente

Los PMG ofrecen varios beneficios significativos. Uno de los principales es su capacidad para mejorar tanto la inmunidad local como sistémica. Por ejemplo, el uso de *Lactococcus lactis* modificado ha demostrado potenciar las respuestas inmunitarias y mejorar la inmunogenicidad de las vacunas. En estudios realizados en modelos animales, *L. lactis* modificado ha inducido respuestas inmunitarias, promoviendo la regresión de tumores positivos para HPV-16. Este hallazgo sugiere que los PMG podrían ser eficaces como adyuvantes en terapias vacunales y tratamientos inmunológicos (34).

También se han diseñado probióticos modificados para detectar y eliminar patógenos específicos. Un estudio demostró que una cepa probiótica de *Escherichia coli* Nissle 1917, modificada para expresar una enzima antibiofilm y un sistema de detección y eliminación de *Pseudomonas aeruginosa*, mostró actividad profiláctica y terapéutica *in vivo* en modelos animales (35).

Además, los probióticos modificados han mostrado ser efectivos en el tratamiento de enfermedades metabólicas como la fenilcetonuria. Por ejemplo, en un estudio reciente, se

evaluó una cepa modificada de *E. coli* Nissle 1917, denominada SYN1618. Esta cepa fue diseñada para incluir las enzimas fenilalanina amoníaco-liasas y l-aminoácido desaminasa, permitiendo la degradación de la fenilalanina en el tracto gastrointestinal. El estudio demostró que SYN1618 era segura y bien tolerada, con eventos adversos mayormente gastrointestinales y de severidad leve a moderada. Además, se observó un aumento dosis-dependiente de metabolitos específicos en plasma y orina, lo que proporciona una prueba de mecanismo para el uso potencial de bacterias modificadas en el tratamiento de trastornos metabólicos raros como la fenilcetonuria.(36)

Por otro lado, también se ha explorado el potencial de los PMG en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. En una revisión sistemática se revisaron 45 estudios preclínicos y un ensayo clínico, destacando que los probióticos modificados pueden ser diseñados para producir sustancias terapéuticas como la interleucina-10 (IL-10), péptidos antimicrobianos, enzimas antioxidantes y AGCC. Los resultados indicaron que los probióticos modificados pueden modular favorablemente la diversidad y composición de la microbiota intestinal, produciendo metabolitos reguladores que ayudan a reducir la inflamación. Además, estos probióticos mostraron una capacidad para mejorar la integridad de la barrera intestinal, previniendo la translocación de bacterias y toxinas al torrente sanguíneo, lo cual es crucial para reducir la inflamación tanto sistémica como local. Un aspecto importante destacado es la capacidad de estos probióticos para disminuir el estrés oxidativo en el colon, un factor clave en la patogénesis de la EII. (37)

Por ejemplo, pueden ser más eficaces en la colonización del tracto gastrointestinal y en la producción de compuestos terapéuticos. *Lactococcus lactis* ha sido modificado para producir IL-10 que no solo mejora la supervivencia en el intestino, sino que también reduce la inflamación en modelos de colitis (38).

En relación con las alergias alimentarias, un estudio reciente revisa las pruebas actuales sobre el papel de los probióticos en las alergias alimentarias y sugiere que la modificación genética de estos microorganismos puede ofrecer beneficios adicionales. El estudio destaca que los probióticos modificados pueden ser diseñados para producir metabolitos específicos, como los AGCC, que juegan un papel crucial en la diferenciación de células T y la producción de citocinas, promoviendo así una respuesta inmunitaria más

equilibrada. Esta capacidad para influir en las respuestas inmunitarias sistémicas y en la microbiota intestinal posiciona a los probióticos modificados como una herramienta efectiva para reducir los síntomas alérgicos y promover la tolerancia a los alérgenos alimentarios. Sin embargo, aunque estos hallazgos sugieren que los probióticos modificados podrían ser una estrategia terapéutica viable y efectiva para el tratamiento y la prevención de las alergias alimentarias todavía no se han realizado ensayos clínicos al respecto.(39)

Por último, los PMG también pueden producir nutrientes esenciales, mejorando el estado nutricional del huésped. Por ejemplo, en un estudio se ha investigado extensamente la capacidad de bifidobacterias y lactobacilos modificados para sintetizar folato *in vivo*, esencial para numerosos procesos metabólicos. Cepas de *Bifidobacterium* han sido modificadas para producir folato, una vitamina crucial para la salud celular y la prevención de defectos del tubo neural durante el embarazo (40).

4.1.3. Riesgos de los Probióticos Modificados Genéticamente

A pesar de sus numerosos beneficios, los PMG también presentan ciertos riesgos. Uno de los principales es la seguridad y toxicidad. La introducción de nuevos genes puede llevar a la producción de compuestos tóxicos o alérgenos no deseados debido al elevado riesgo de transferencia horizontal de genes (HGT).

Un estudio realizado sobre el uso de bacterias genéticamente modificadas como vehículos de entrega de fármacos destaca varios riesgos inherentes a esta tecnología, particularmente en lo que respecta a la seguridad biológica y la posibilidad de HGT. La investigación se centró en el uso de *Bacteroides ovatus*, un comensal anaerobio del tracto gastrointestinal humano, modificado genéticamente para la secreción de citoquinas terapéuticas. Uno de los principales hallazgos del estudio fue la capacidad de las cepas modificadas de *B. ovatus* para sobrevivir en condiciones de carencia de timidina mediante el intercambio de material genético, lo que evidencia un riesgo significativo de transferencia de genes a bacterias locales presentes en el intestino de mamíferos. Además, se demostró la aparición de HGT tanto *in vitro* como *in vivo*, resultando en bacterias portadoras de transgenes, lo que plantea serias preocupaciones sobre la contención ambiental y la estabilidad genética de las bacterias modificadas. Estos resultados subrayan la necesidad de evaluar y mitigar los riesgos asociados con el uso de probióticos

genéticamente modificados, especialmente en relación con su potencial para escapar de las medidas de contención y transferir genes a otras bacterias en el entorno gastrointestinal. (41)

Un estudio más reciente también resalta riesgos asociados con los probióticos modificados, enfocándose también en las tasas elevadas de transferencia horizontal de genes en microbiomas humanos industrializados. Este estudio secuenció miles de genomas bacterianos intestinales de poblaciones globales y encontró que los estilos de vida industrializados facilitan una mayor frecuencia de HGT, especialmente en entornos urbanos (Figura 3). La transferencia de genes relacionados con funciones específicas, como la resistencia a antibióticos y la degradación de carbohidratos, incrementa el riesgo de diseminación de genes no deseados en el entorno intestinal humano. Estos hallazgos subrayan la importancia de considerar el impacto de la HGT al evaluar la seguridad de los probióticos modificados, dado que la introducción de bacterias modificadas puede potenciar inadvertidamente la propagación de características genéticas perjudiciales, alterando la ecología microbiana intestinal y aumentando la resistencia a antibióticos en la microbiota del huésped.(42)

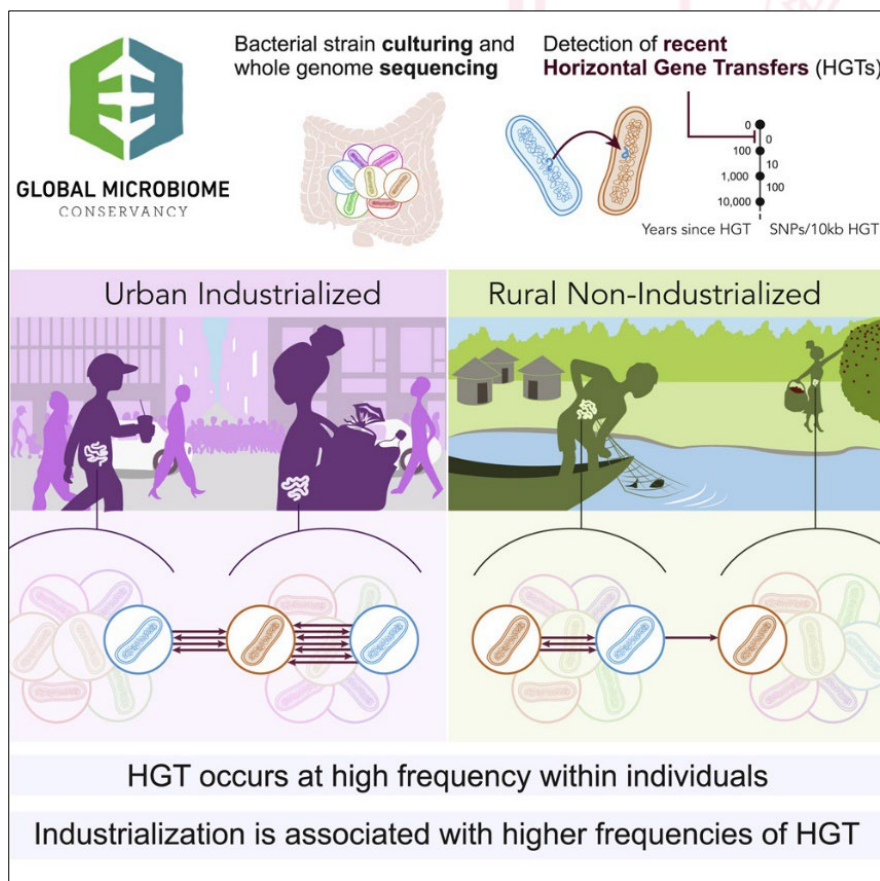


Figura 3. Ilustración de la HGT en entornos industrializados y rurales (42).

Además, la introducción de PMG en el mercado plantea desafíos regulatorios y éticos. La evaluación de riesgos y beneficios debe ser rigurosa y transparente para asegurar la seguridad del consumidor y minimizar el impacto ambiental.

4.1.4. Legislación y Regulación

La regulación y legislación de los PMG está en constante evolución y varía significativamente entre regiones y países. Para garantizar la seguridad, eficacia y calidad de estos productos es crucial considerar directrices internacionales. Según Cordaillat-Simmons et al, el marco regulatorio para productos bioterapéuticos vivos (LBP del inglés live biotherapeutic products) ha experimentado importantes aclaraciones con respecto a las expectativas farmacéuticas, particularmente con la categorización de "productos bioterapéuticos vivos" por parte de la FDA y la aclaración de los requisitos de calidad por parte de la Farmacopea Europea. Este enfoque regulatorio enfatiza la necesidad de demostrar un equilibrio positivo entre beneficios y riesgos a través de datos sólidos de estudios clínicos y no clínicos para obtener la autorización de comercialización. Además, se subraya la importancia de adherirse a las directrices del Consejo Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH), ya que estas directrices, aunque no son legalmente vinculantes, proporcionan recomendaciones cruciales reconocidas por las autoridades reguladoras de medicamentos en todo el mundo. Esta estricta supervisión regulatoria garantiza que los probióticos genéticamente modificados cumplan con los más altos estándares antes de la integración en el mercado, salvaguardando así la protección del consumidor y la eficacia del producto.(43)

La Unión Europea adopta un enfoque más precautorio y riguroso en comparación con Estados Unidos. Los microorganismos modificados genéticamente que se utilizan en cultivos alimentarios también se consideran Novel Food. Sin embargo, en este caso, también debe cumplir con las normativas sobre organismos modificados genéticamente, como la Directiva 2001/18/CE, el Reglamento (CE) No 1829/2003 y el Reglamento de la Comisión (CE) No 641/2004. Esto implica una evaluación de riesgos exhaustiva, incluyendo la seguridad alimentaria, la salud humana y el impacto ambiental. Los productos deben ser etiquetados adecuadamente para informar a los consumidores sobre su contenido (44)

Otros países, como Canadá, Australia y Nueva Zelanda, también tienen regulaciones específicas para la evaluación y aprobación de PMG, aunque los requisitos y enfoques pueden variar. En general, las agencias regulatorias de estos países requieren pruebas de seguridad, eficacia y evaluación del impacto ambiental antes de la aprobación de estos productos(45,46).

4.2. Postbióticos

Los postbióticos se definen como productos o metabolitos generados durante la fermentación de componentes alimenticios por microorganismos probióticos. A diferencia de los probióticos, que son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren beneficios a la salud del huésped, los postbióticos no contienen organismos vivos. Estos compuestos incluyen AGCC, péptidos, polisacáridos, proteínas, vitaminas, y otros compuestos bioactivos que ejercen efectos beneficiosos para la salud humana. Es crucial diferenciar los postbióticos de otros conceptos similares. No son simplemente productos de desecho de los probióticos ni compuestos aislados sin actividad biológica significativa. Tampoco deben confundirse con prebióticos, que son ingredientes alimenticios no digeribles que promueven el crecimiento de microorganismos beneficiosos en el intestino (29).

4.2.1. Mecanismos de Acción postulados

Los postbióticos pueden influir en la salud del huésped a través de varios mecanismos, en algunos casos, estos podrían ser similares a los conocidos de los probióticos. En primer lugar, actúan como moduladores inmunológicos, mejorando la respuesta inmune innata y adaptativa. Por ejemplo, ciertos péptidos y AGCC tienen la capacidad de estimular la producción de citocinas antiinflamatorias y reducir las respuestas inflamatorias (47). Además, algunos postbióticos contribuyen al fortalecimiento de las uniones estrechas entre las células epiteliales intestinales, lo que mejora la integridad de la barrera intestinal y previene la translocación de patógenos y toxinas (48). También poseen propiedades antimicrobianas que inhiben el crecimiento de patógenos intestinales, ayudando a mantener una microbiota equilibrada (49). Por último, los postbióticos pueden influir en la absorción y el metabolismo de nutrientes, mejorando la digestión y la disponibilidad de ciertos minerales y vitaminas (50).

4.2.2. Ventajas e Inconvenientes

Entre las ventajas de los postbióticos se destaca su estabilidad. A diferencia de los probióticos, no requieren condiciones de almacenamiento específicas para mantener su viabilidad, lo que facilita su incorporación en alimentos y suplementos. Además, al no contener organismos vivos, los postbióticos tienen un menor riesgo de causar infecciones o disbiosis en individuos inmunocomprometidos (51). Sus efectos pueden ser más predecibles y consistentes en comparación con los probióticos, cuya eficacia puede variar según la viabilidad y colonización en el intestino (52). Sin embargo, la investigación sobre postbióticos aún es limitada en comparación con la de los probióticos. Se necesita más evidencia clínica para confirmar sus beneficios y mecanismos de acción en humanos (29).

4.2.3. Regulación y Legislación

Actualmente, la regulación de los postbióticos varía significativamente entre diferentes regiones.

En la Unión Europea, no existe una regulación específica para postbióticos, probióticos y prebióticos. Aun así, existe una lista de microorganismos adoptada por la EFSA, la lista QPS (Qualified Presumption of Safety). La lista QPS es un marco utilizado para evaluar la seguridad de los microorganismos utilizados en alimentos y piensos de la EFSA y tiene una influencia significativa en los procesos regulatorios y de autorización dentro de la Unión Europea. Aunque no es un documento legal per se. Su uso y las evaluaciones basadas en esta lista están profundamente integradas en los marcos legislativos y normativos de la UE, facilitando la evaluación y aprobación de microorganismos seguros para su uso en alimentos y piensos. Por otro lado, si un microorganismo, ya sea probiótico o postbiótico, se considera un “novel food”, la evaluación de seguridad es más rigurosa y requiere información toxicológica entre otros requisitos. La experiencia reciente sugiere que asegurar la seguridad de bacterias inactivas (postbióticos) puede ser más fácil que para bacterias vivas (53–55).

En Estados Unidos, la FDA no ha abordado específicamente los postbióticos. No existe ninguna mención del término 'postbiótico' en su página web. Dado que los postbióticos pueden desarrollarse bajo diferentes categorías regulatorias, es probable que la FDA los trate según las regulaciones correspondientes a la categoría específica elegida para el

producto en desarrollo. El uso previsto del producto, así como su seguridad y eficacia, deberán cumplir con los estándares de la categoría regulatoria aplicable. Así, por ejemplo, si un postbiótico se va a utilizar como ingrediente alimentario, deberá someterse a la aprobación previa al mercado como aditivo alimentario o ser evaluado por expertos para determinar si se reconoce generalmente como seguro (GRAS). Cualquier afirmación sobre beneficios para la salud necesitará ser aprobada por la FDA, ya sea como una afirmación de salud que identifica un alimento capaz de reducir el riesgo de enfermedad, o como una afirmación de función general no aprobada que identifica un alimento como influyente en la estructura o función normal del cuerpo humano. Otras categorías regulatorias en las que los postbióticos podrían caer incluyen medicamentos, dispositivos médicos o subcategorías de alimentos como suplementos dietéticos, fórmulas infantiles, alimentos para usos dietéticos especiales o alimentos médicos.(56,57)

4.2.4. Uso Actual en la Industria Alimentaria

A pesar de ello, el uso de postbióticos en la industria alimentaria está ganando terreno, especialmente en productos funcionales destinados a mejorar la salud intestinal. Estos incluyen lácteos fermentados, bebidas probióticas, barras nutricionales, y suplementos dietéticos. La adición de postbióticos en estos productos se basa en su capacidad para ofrecer beneficios de salud sin los desafíos asociados con la viabilidad de los probióticos. La capacidad de los postbióticos para permanecer estables y efectivos en una variedad de condiciones hace que sean una opción atractiva para los fabricantes de alimentos funcionales (58).

5. CONCLUSIÓN

El desarrollo de los PMG y los postbióticos ha demostrado un avance significativo en el campo de la microbiota y su aplicación en la salud humana. Esta revisión exhaustiva de la literatura ha permitido identificar tanto los beneficios como las limitaciones de estos agentes, así como sus mecanismos de acción y sus potenciales aplicaciones clínicas y alimentarias.

En la siguiente tabla se recogen a modo de resumen las ventajas e inconvenientes evaluados en esta revisión (Tabla 2).

Tabla 2. Resumen de las ventajas e inconvenientes de los PMG y postbióticos.
Elaboración propia

TIPO	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Probióticos modificados genéticamente	<ul style="list-style-type: none">• Mayor viabilidad en el tracto gastrointestinal• Producción de compuestos terapéuticos específicos como vitaminas, AGCC, IL, enzimas, etc.• Detectar y eliminar otros patógenos intestinales.• Mejora de la respuesta inmunitaria y reducción de inflamación.• Potencial en el tratamiento de enfermedades específicas como AL, PKU, cáncer, etc.	<ul style="list-style-type: none">• Riesgo de transferencia horizontal de genes (HGT)• Posibles efectos tóxicos o alérgenos• Desafíos regulatorios y éticos
Postbióticos	<ul style="list-style-type: none">• Mayor estabilidad y no requieren condiciones específicas de almacenamiento.• Mecanismos de acción similares a los probióticos• No contienen microorganismos vivos, eliminando el riesgo de colonización no deseada y transferencia de genes horizontal• Efectos predecibles y consistentes• Uso y comercialización en aumento	<ul style="list-style-type: none">• Investigación limitada en comparación con probióticos• Necesidad de más evidencia clínica para confirmar beneficios y mecanismos de acción• Regulación y legislación aún en desarrollo y variable entre regiones

En primer lugar, los probióticos, ya sean tradicionales o modificados genéticamente, continúan demostrando un amplio espectro de beneficios para la salud. Sin embargo, los avances en la modificación genética han permitido superar algunas de las limitaciones inherentes a los probióticos naturales. Mediante técnicas genéticas, es posible crear cepas con una mayor viabilidad en el tracto gastrointestinal, una mejor capacidad de colonización y la producción de compuestos terapéuticos específicos. A medida que avance la tecnología y se mejore la comprensión de la microbiota intestinal, es probable que veamos un aumento en la utilización de probióticos modificados para tratar una variedad de enfermedades y mejorar la salud general. Estos avances abren nuevas posibilidades para el tratamiento de enfermedades crónicas y autoinmunes, mejorando la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, es esencial que estas innovaciones se implementen de manera segura y ética, con una evaluación rigurosa de los riesgos y beneficios.

Por ello y a pesar de los numerosos beneficios, es fundamental reconocer los riesgos asociados con los PMG. La seguridad y la toxicidad son preocupaciones clave, así como la HGT, que podría llevar a consecuencias no deseadas para la salud humana y el medio ambiente. Por ello, es imprescindible que se realicen evaluaciones exhaustivas de seguridad antes de la comercialización de estos productos. Además, los desafíos regulatorios y éticos deben ser abordados con rigor para asegurar la seguridad del consumidor y minimizar el impacto ambiental.

En cuanto a los postbióticos, estos representan una alternativa prometedora a los probióticos tradicionales. Al no contener microorganismos vivos, eliminan el riesgo de colonización no deseada y de transferencia de genes, ofreciendo una mayor estabilidad y facilidad de almacenamiento. Los postbióticos, como los AGCC, péptidos y otros compuestos bioactivos, pueden modular el sistema inmunológico, mejorar la integridad de la barrera intestinal y tener efectos antimicrobianos. Además, pueden influir positivamente en la absorción y el metabolismo de nutrientes, mejorando la salud general del huésped.

Sin embargo, las investigaciones sobre modificaciones genéticas se han centrado en los probióticos, aun así, los postbióticos presentan un potencial significativo en este campo. La ingeniería genética de microorganismos probióticos puede optimizar la producción de

postbióticos específicos con propiedades terapéuticas mejoradas. Por ejemplo, cepas de *Lactocaseibacillus* y *Bifidobacterium* modificadas genéticamente pueden diseñarse para producir mayores cantidades de AGCC o péptidos bioactivos específicos, potenciando así sus efectos beneficiosos una vez inactivadas. Este enfoque no solo aumentaría la eficacia de los postbióticos, sino que también abre nuevas posibilidades para su aplicación en la salud humana. No obstante, la investigación sobre los postbióticos aún es limitada en comparación con la de los probióticos y se requiere más evidencia clínica para confirmar sus beneficios y mecanismos de acción en humanos.

En el futuro, es probable que la modificación genética de los probióticos continúe evolucionando, ofreciendo cepas con propiedades aún más optimizadas y específicas para el tratamiento de diversas condiciones de salud. Paralelamente, los postbióticos podrían ganar terreno como una alternativa más segura y estable, especialmente en aplicaciones clínicas y alimentarias.

En conclusión, tanto los PMG como los postbióticos presentan un potencial significativo para mejorar la salud humana. No obstante, es crucial que las innovaciones en este campo se implementen de manera segura y ética, con una evaluación rigurosa de los riesgos y beneficios. La colaboración entre científicos, reguladores y la industria será esencial para maximizar el impacto positivo de estos agentes en la salud pública.

6. REFERENCIAS

1. Ozen M, Dinleyici EC. The history of probiotics: the untold story. *Benef Microbes* [Internet]. 22 de marzo de 2015 ;6(2):159-66. Disponible en: https://brill.com/view/journals/bm/6/2/article-p159_2.xml
2. Élie Metchnikoff. *The Prolongation of Life: Optimistic Studies*. 1908; Disponible en: <https://archive.org/details/prolongationofli00metciala>
3. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506-14.
4. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MCC, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome* [Internet]. 30 de junio de 2020 ;8(1):103. Disponible en: [/pmc/articles/PMC7329523/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/329523/)
5. Role of the gut microbiota in nutrition and health. ; Disponible en: <http://www.bmj.com/>
6. Macfarlane GT, Macfarlane S. Human colonic microbiota: ecology, physiology and metabolic potential of intestinal bacteria. *Scand J Gastroenterol Suppl* [Internet]. enero de 1997 ;222(sup222):3-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9145437/>
7. Banerjee D, Jain T, Bose S, Bhosale V. Importance of probiotics in human health. *Functional Food and Human Health* [Internet]. 12 de octubre de 2018 ;539-54. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-13-1123-9_23
8. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, et al. Lactobacillus and Bifidobacterium in irritable bowel syndrome: Symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* [Internet]. 2005 ;128(3):541-51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15765388/>
9. Cordeiro BF, Alves JL, Belo GA, Oliveira ER, Braga MP, da Silva SH, et al. Therapeutic Effects of Probiotic Minas Frescal Cheese on the Attenuation of Ulcerative Colitis in a Murine Model. *Front Microbiol* [Internet]. 2 de marzo de 2021 ;12(2):623920. Disponible en: www.frontiersin.org
10. Tamaki H, Nakase H, Inoue S, Kawanami C, Itani T, Ohana M, et al. Efficacy of probiotic treatment with Bifidobacterium longum 536 for induction of remission in active ulcerative colitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial. *Dig Endosc* [Internet]. 1 de enero de 2016 ;28(1):67-74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26418574/>
11. Guo YT, Peng YC, Yen HY, Wu JC, Hou WH. Effects of Probiotic Supplementation on Immune and Inflammatory Markers in Athletes: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 1 de septiembre de 2022 ;58(9):1188. Disponible en: [/pmc/articles/PMC9505795/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39505795/)
12. Huang CH, Lin YC, Jan TR. Lactobacillus reuteri induces intestinal immune tolerance against food allergy in mice. *J Funct Foods*. 1 de abril de 2017;31:44-51.
13. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 7 de abril de 2001 ;357(9262):1076-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11297958/>



14. Cosenza L, Nocerino R, Di Scala C, Di Costanzo M, Amoroso A, Leone L, et al. Bugs for atopy: the *Lactobacillus rhamnosus* GG strategy for food allergy prevention and treatment in children. *Benef Microbes* [Internet]. 2015 ;6(2):225-32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25851101/>
15. Liang H, Zhang Y, Miao Z, Cheng R, Jiang F, Ze X, et al. Anti-allergic effects of two potential probiotic strains isolated from infant feces in China. *J Funct Foods*. 1 de mayo de 2022;92:105070.
16. Averina O V., Poluektova EU, Zorkina YA, Kovtun AS, Danilenko VN. Human Gut Microbiota for Diagnosis and Treatment of Depression. *International Journal of Molecular Sciences* 2024, Vol 25, Page 5782 [Internet]. 26 de mayo de 2024 ;25(11):5782. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/11/5782/htm>
17. Tette FM, Kwofie SK, Wilson MD. Therapeutic Anti-Depressant Potential of Microbial GABA Produced by *Lactobacillus rhamnosus* Strains for GABAergic Signaling Restoration and Inhibition of Addiction-Induced HPA Axis Hyperactivity. *Current Issues in Molecular Biology* 2022, Vol 44, Pages 1434-1451 [Internet]. 22 de marzo de 2022 ;44(4):1434-51. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1467-3045/44/4/96/htm>
18. Averina O V., Poluektova EU, Zorkina YA, Kovtun AS, Danilenko VN. Human Gut Microbiota for Diagnosis and Treatment of Depression. *International Journal of Molecular Sciences* 2024, Vol 25, Page 5782 [Internet]. 26 de mayo de 2024 ;25(11):5782. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/11/5782/htm>
19. Raygan F, Rezavandi Z, Bahmani F, Ostadmohammadi V, Mansournia MA, Tajabadi-Ebrahimi M, et al. The effects of probiotic supplementation on metabolic status in type 2 diabetic patients with coronary heart disease IRCT2017082733941N5 IRCT. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 19 de junio de 2018 ;10(1):1-7. Disponible en: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s13098-018-0353-2>
20. Rezaei M, Sanagoo A, Jouybari L, Behnampoo N, Kavosi A. The Effect of Probiotic Yogurt on Blood Glucose and cardiovascular Biomarkers in Patients with Type II Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Evidence Based Care* [Internet]. 1 de enero de 2017 ;6(4):26-35. Disponible en: https://ebcj.mums.ac.ir/article_7984.html
21. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang MLK. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1 de junio de 2006 ;83(6):1256-64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16762934/>
22. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics* [Internet]. enero de 2005 ;115(1):178-81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15629999/>
23. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2008 ;371(9613):651-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18279948/>
24. McFarland L V. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World Journal of Gastroenterology : WJG* [Internet]. 5 de mayo de 2010 ;16(18):2202. Disponible en: [/pmc/articles/PMC2868213/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/202868213/)
25. Liu X, Zhao H, Wong A. Accounting for the health risk of probiotics. *Heliyon* [Internet]. 30 de marzo de 2024 ;10(6):e27908. Disponible en: <http://www.cell.com/article/S2405844024039392/fulltext>

26. Hoffmann DE, of Law P, Fraser CM, of Medicine P, Palumbo F, Director E, et al. Probiotics: Achieving a Better Regulatory Fit. *Food Drug Law J* [Internet]. 2014 ;69(2):237. Disponible en: [/pmc/articles/PMC6114170/](#)
27. Yadav M, Shukla · Pratyosh. Recent systems biology approaches for probiotics use in health aspects: a review. *123d. C. ;1:448*. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13205-019-1980-5>
28. Lerner A, Benzvi C, Vojdani A. The Potential Harmful Effects of Genetically Engineered Microorganisms (GEMs) on the Intestinal Microbiome and Public Health. *Microorganisms* [Internet]. 1 de febrero de 2024 ;12(2). Disponible en: [/pmc/articles/PMC10892181/](#)
29. Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. Vol. 18, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. *Nature Research*; 2021. p. 649-67.
30. Sundararaman A, Halami PM. Genome editing of probiotic bacteria: present status and future prospects. *Biologia (Bratisl)* [Internet]. 1 de julio de 2022 ;77(7):1831-41. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11756-022-01049-z>
31. Halbmayr E, Mathiesen G, Nguyen TH, Maischberger T, Peterbauer CK, Eijssink VGH, et al. High-Level Expression of Recombinant-Galactosidases in *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus sakei* Using a Sakacin P-Based Expression System. ; Disponible en: <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>
32. Oh JH, Van Pijkeren JP. CRISPR-Cas9-assisted recombineering in *Lactobacillus reuteri*. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 27 de junio de 2014 ;42(17). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25074379/>
33. Papagianni M. Metabolic engineering of lactic acid bacteria for the production of industrially important compounds. *Comput Struct Biotechnol J* [Internet]. 2012 ;3(4):e201210003. Disponible en: [/pmc/articles/PMC3962192/](#)
34. Mohseni AH, Sedigheh Taghinezhad S, Keyvani H. The First Clinical Use of a Recombinant *Lactococcus lactis* Expressing Human Papillomavirus Type 16 E7 Oncogene Oral Vaccine: A Phase I Safety and Immunogenicity Trial in Healthy Women Volunteers. *Mol Cancer Ther* [Internet]. 1 de febrero de 2020 ;19(2):717-27. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31645442/>
35. Hwang IY, Koh E, Wong A, March JC, Bentley WE, Lee YS, et al. Engineered probiotic *Escherichia coli* can eliminate and prevent *Pseudomonas aeruginosa* gut infection in animal models. *Nature Communications* 2017 8:1 [Internet]. 11 de abril de 2017 ;8(1):1-11. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/ncomms15028>
36. Puurunen MK, Vockley J, Searle SL, Sacharow SJ, Phillips JA, Denney WS, et al. Safety and pharmacodynamics of an engineered *E. coli* Nissle for the treatment of phenylketonuria: a first-in-human phase 1/2a study. *Nature Metabolism* 2021 3:8 [Internet]. 22 de julio de 2021 ;3(8):1125-32. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s42255-021-00430-7>
37. Zhang T, Zhang J, Duan L. The Role of Genetically Engineered Probiotics for Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Nutrients* [Internet]. 1 de abril de 2023 ;15(7). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37049407/>
38. Steidler L, Hans W, Schotte L, Neiryneck S, Obermeier F, Falk W, et al. Treatment of murine colitis by *Lactococcus lactis* secreting interleukin-10.

- Science (1979) [Internet]. 25 de agosto de 2000 ;289(5483):1352-5. Disponible en: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.289.5483.1352>
39. Wei Y, Peng J, Wang S, Ding Z, Chen G, Sun J. Probiotics and the Potential of Genetic Modification as a Possible Treatment for Food Allergy. *Nutrients* 2023, Vol 15, Page 4159 [Internet]. 27 de septiembre de 2023 ;15(19):4159. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/19/4159/htm>
 40. Rossi M, Amaretti A, Raimondi S. Folate production by probiotic bacteria. *Nutrients* [Internet]. 2011 ;3(1):118-34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22254078/>
 41. Wegmann U, Carvalho AL, Stocks M, Carding SR. Use of genetically modified bacteria for drug delivery in humans: Revisiting the safety aspect. *Scientific Reports* 2017 7:1 [Internet]. 23 de mayo de 2017 ;7(1):1-7. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-02591-6>
 42. Mathieu Groussin A, Poyet M, Sistiaga A, Summons RE, Xavier RJ, Alm EJ, et al. Elevated rates of horizontal gene transfer in the industrialized human microbiome In brief Elevated rates of horizontal gene transfer in the industrialized human microbiome. *Cell* [Internet]. 2021 ;184:2053-2067.e18. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.052>
 43. Cordaillat-Simmons M, Rouanet A, Pot B. Live biotherapeutic products: the importance of a defined regulatory framework. *Experimental & Molecular Medicine* 2020 52:9 [Internet]. 10 de septiembre de 2020 ;52(9):1397-406. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s12276-020-0437-6>
 44. Mukherjee A, Gómez-Sala B, O'Connor EM, Kenny JG, Cotter PD. Global Regulatory Frameworks for Fermented Foods: A Review. *Front Nutr* [Internet]. 23 de mayo de 2022 ;9:902642. Disponible en: www.frontiersin.org
 45. Questions and Answers on Probiotics - Canada.ca [Internet]. . Disponible en: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/food-labelling/health-claims/questions-answers-probiotics.html>
 46. Genetically modified foods | Food Standards Australia New Zealand [Internet]. . Disponible en: <https://www.foodstandards.gov.au/consumer/gmfood>
 47. Morita N, Umemoto E, Fujita S, Hayashi A, Kikuta J, Kimura I, et al. GPR31-dependent dendrite protrusion of intestinal CX3CR1+ cells by bacterial metabolites. *Nature* [Internet]. 7 de febrero de 2019 ;566(7742):110-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30675063/>
 48. Gao J, Li Y, Wan Y, Hu T, Liu L, Yang S, et al. A novel postbiotic from *Lactobacillus rhamnosus* GG with a beneficial effect on intestinal barrier function. *Front Microbiol* [Internet]. 14 de marzo de 2019 ;10(MAR):446870. Disponible en: www.frontiersin.org
 49. Corr SC, Li Y, Riedel CU, O'Toole PW, Hill C, Gahan CGM. Bacteriocin production as a mechanism for the anti-infective activity of *Lactobacillus salivarius* UCC118. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1 de mayo de 2007 ;104(18):7617-21. Disponible en: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.0700440104>
 50. Travers MA, Sow C, Zirah S, Deregnaucourt C, Chaouch S, Queiroz RML, et al. Deconjugated Bile Salts Produced by Extracellular Bile-Salt Hydrolase-Like Activities from the Probiotic *Lactobacillus johnsonii* La1 Inhibit *Giardia duodenalis* In vitro Growth. *Front Microbiol* [Internet]. 27 de septiembre de 2016 ;7(SEP). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27729900/>
 51. Wegh CAM, Geerlings SY, Knol J, Roeselers G, Belzer C. Postbiotics and Their Potential Applications in Early Life Nutrition and Beyond. *Int J Mol Sci*



- [Internet]. 1 de octubre de 2019 ;20(19). Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31547172/>
52. Cuevas-González PF, Liceaga AM, Aguilar-Toalá JE. Postbiotics and paraprobiotics: From concepts to applications. *Food Research International*. 1 de octubre de 2020;136:109502.
 53. Nutrition, Allergies A, Turck D, Bresson JL, Burlingame B, Dean T, et al. Guidance on the preparation and submission of an application for authorisation of a novel food in the context of Regulation (EU) 2015/2283 (Revision 1)2. *EFSA Journal* [Internet]. 1 de marzo de 2021 ;19(3):6555. Disponible en:
</pmc/articles/PMC7996107/>
 54. Aesan - Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición [Internet]. . Disponible en:
https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/subdetalle/probioticos.htm
 55. Qualified presumption of safety (QPS) | EFSA [Internet]. . Disponible en:
<https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/qualified-presumption-safety-qps>
 56. Generally Recognized as Safe (GRAS) | FDA [Internet]. . Disponible en:
<https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging/generally-recognized-safe-gras>
 57. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. . Disponible en:
<https://www.fda.gov/>
 58. Thorakkattu P, Khanashyam AC, Shah K, Babu KS, Mundanat AS, Deliephan A, et al. Postbiotics: Current Trends in Food and Pharmaceutical Industry. *Foods* [Internet]. 1 de octubre de 2022 ;11(19). Disponible en:
</pmc/articles/PMC9564201/>



ANEXO 1

Listado de abreviaturas:

AGCC	Ácidos grasos de cadena corta
AL	Alergias alimentaria
APLV	Alergia a proteínas de leche de vaca
CFU	Del inglés unidad formadora de colonias
CRISPR	Del inglés, repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas
CU	Colitis ulcerosa
ECV	Enfermedad cardiovascular
EFSA	Del inglés, Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria
EII	Enfermedad inflamatoria intestinal
FAO	Del inglés, Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura
FDA	Del inglés Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos
GABA	Del inglés ácido gamma-aminobutírico
GRAS	Del inglés, generalmente reconocido como seguro
HDL	Del inglés lipoproteína de alta densidad
HGT	Del inglés, transferencia genética horizontal
HPV	Virus del papiloma humano
ICH	Del inglés, conferencia internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano
IL	Interleucina
ISAAP	Del inglés, Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos
LBP	Del inglés, productos bioterapéuticos vivos
OMS	Organización Mundial de la Salud
PMG	Probiótico modificado genéticamente
QPS	Del inglés, presunción cualificada de seguridad

