

Importancia del ecosistema de la microbiota intestinal en la salud y la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Diana Ortiz-Princz¹

Laboratorio de Microbiología Molecular, Servicio Autónomo Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit" MPPS-UCV. Cátedra de Inmunología Escuela José María Vargas, Facultad de Medicina UCV., Venezuela¹

Resumen

El ser humano ha cohabitado por años con su microbiota y las interacciones entre la comunidad microbiana y el sistema inmunitario de la mucosa intestinal son determinantes en el mantenimiento de la homeostasis a través de la inducción de mecanismos anti inflamatorios promovidos por los productos metabólicos generados por la microbiota saludable. La ruptura de este equilibrio conlleva al establecimiento de componentes de la microbiota que inducen una respuesta pro inflamatoria cuya cronicidad está vinculada a enfermedad. La enfermedad Inflamatoria Intestinal es un proceso inflamatorio crónico y descontrolado que afecta a millones de personas en el mundo y que puede presentarse de dos formas; enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerativa. Los factores que contribuyen a la enfermedad han sido foco de numerosos estudios y se sabe que es multifactorial y heterogénea a nivel clínico, inmunológico, molecular, genético y microbiano. La disbiosis en el microbioma intestinal del paciente con EII se ha hecho evidente mostrando el papel fundamental de los metabolitos de la microbiota en la patogénesis y la salud dependiendo de las especies y proporciones colonizantes. La búsqueda e identificación de patrones microbianos, bioquímicos y metabólicos así como la comprensión de los procesos de interacción que los acompañan, y el estudio de los elementos que puedan modificarlos, son fundamentales en el entendimiento de esta patología donde las ciencias ómicas están contribuyendo de manera inédita en la construcción de este conocimiento.

Palabras clave: microbiota intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal, AGCC, metabolitos bacterianos, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, disbiosis.

Abstract

The human being has cohabited for years with its microbiota and the interactions between the microbial community and the immune system of the intestinal mucosa are decisive in the maintenance of homeostasis through the induction of anti-inflammatory mechanisms promoted by the metabolic products generated by the healthy microbiota. The disruption of this balance leads to the establishment of components of the microbiota that induce a pro-inflammatory response whose chronicity is linked to disease. Inflammatory bowel disease is a chronic and uncontrolled inflammatory process that affects millions of people in the world and that can take two forms; Crohn's disease and ulcerative colitis. The factors that contribute to the disease have been the focus of numerous studies and it is known that it is multifactorial and heterogeneous at the clinical, immunological, molecular, genetic and microbial levels. Dysbiosis in the intestinal microbiome of patients with IBD has become evident, showing the fundamental role of the metabolites of the microbiota in pathogenesis and health, depending on the species and colonizing proportions. The search and identification of microbial, biochemical and metabolic patterns as well as the understanding of the interaction processes that accompany them, and the study of the elements that can modify them, are fundamental in the understanding of this pathology where the omics sciences are contributing in an important way unprecedented in the construction of this knowledge.

Keywords: intestinal microbiota, inflammatory bowel disease, SCFA, bacterial metabolites, Crohn's disease, ulcerative colitis, dysbiosis.

Introducción

La coexistencia de diferentes microorganismos con el ser humano han establecido por años relaciones simbióticas que cumplen un papel fundamental en el funcionamiento intestinal y que son determinantes en el mantenimiento de la homeostasis. Cuando hay un desbalance de los tipos y proporciones de estos microorganismos beneficiosos cohabitantes, se pierde la homeostasis o equilibrio y el organismo entra en desbalance o disbiosis^{1,2}. Además, otros factores relacionados con el ambiente y la genética influyen de manera importante en el estado de salud de las personas. Cuando la homeostasis intestinal está perturbada, los procesos inflamatorios forman parte del desequilibrio, por lo que hay una relación estrecha entre los microorganismos que coexisten en el intestino con la respuesta inmunológica que se desarrolla, siendo que en el intestino se orquesta la respuesta inmunológica de las mucosas ya que contiene estructuras y células esenciales para proteger y mantener la integridad de las mismas. Las alteraciones de la homeostasis intestinal derivan en enfermedades, en este contexto la enfermedad inflamatoria intestinal es de gran importancia ya que se ha planteado que su patogenia involucra la interacción inadecuada entre el sistema inmunológico y la microbiota intestinal que junto a la susceptibilidad genética, constituyen elementos fundamentales para el establecimiento de la respuesta inflamatoria crónica en el paciente afectado^{2,3}. Este trabajo tiene por objeto, revisar algunos aspectos más relevantes sobre la microbiota intestinal, su importancia en la salud y su papel en la enfermedad inflamatoria intestinal.

Microbiota

Generalidades sobre clasificación y filogenia de microorganismos

Las diferentes formas de vida en la tierra son agrupadas actualmente en tres grandes dominios de acuerdo a su filogenia: Eukaryota, Archaea y Bacterias⁴. En el dominio Eukaryota están los hongos, animales, plantas y un grupo de protistas que incluye algunos tipos de algas y otros organismos heterótrofos relacionados. El dominio Archaea, está constituido por procariontes unicelulares que han sido clasificados en este grupo para separarlos de las bacterias por las diferencias filogenéticas existentes entre ellas, ya que tienen una historia evolutiva independiente⁵, sin embargo, estudios metagenómicos recientes han mostrado que puede existir una mayor cercanía evolutiva de la que se ha planteado hasta ahora entre estos dos grupos, por lo que se siguen actualizando los conocimientos, la extensión y las posibles relaciones entre los dominios⁶. Por su parte, en el dominio de las Bacterias están todas las bacterias agrupadas básicamente en Gram negativas o Gram positivas de acuerdo a las características y constitución de su pared celular, también se encuentran un grupo de bacterias extremófilas, cianobacterias y las bacterias ultra pequeñas que son también llamadas bacterias del grupo CPR o Patescibacterias^{4,7,8}.

Las bacterias son los organismos más abundantes del planeta, estando presentes en muchos ámbitos; se encuentran en todos los hábitats terrestres y acuáticos, cohabitando además otros seres vivos, siendo imprescindibles en distintos procesos biológicos y cumpliendo un papel fundamental en los ciclos

biogeoquímicos. Se considera que alrededor de 40 millones de bacterias pueden encontrarse en un gramo de tierra y un millón de las mismas en tan solo un mililitro de agua, por su parte, en el cuerpo humano se estima que hay aproximadamente diez veces más células bacterianas que células humanas. A pesar de esta gran presencia y diversidad en los distintos ámbitos naturales y seres vivos, solo la mitad de los filos que se conocen de bacterias están conformados por especies cultivables en condiciones de laboratorio, razón por la cual, la gran mayoría de las especies bacterianas aún no están descritas⁹. En este contexto, la tecnología genómica y la secuenciación masiva vienen en los últimos años, teniendo un papel fundamental y protagónico.

Antiguamente, desde su descubrimiento, las bacterias eran clasificadas únicamente de acuerdo a su morfología en cocos, bacilos y espirales. Posteriormente, en el siglo XX se incluyeron además propiedades bioquímicas y metabólicas. Por la constitución de su pared celular, las bacterias son clasificadas en Gram negativas o Gram positivas de acuerdo a la absorción o no del colorante violeta de genciana al realizar la coloración de Gram. Las bacterias Gram negativas tienen doble membrana, constituidas por lípidos entre las cuales se encuentra una delgada capa de peptidoglicanos, por lo que no retienen el colorante violeta durante la tinción de Gram, además contienen en su membrana externa, cantidades importantes de lipopolisacáridos (LPS), una endotoxina con grandes implicaciones en la respuesta inmunológica innata y los procesos inflamatorios. En contraste, las bacterias Gram positivas están constituidas por solo una membrana lipídica, siendo la pared de peptidoglicanos mucho más gruesa, por lo que retienen el colorante violeta al ser teñidas con el método de Gram, además contienen ácido lipoteicoico, otra endotoxina implicada también en la respuesta inflamatoria. Estas diferencias son especialmente importantes en cuanto a su virulencia y por lo tanto en la relación que establecen con el individuo que infectan o con el cual cohabitan, constituyendo características importantes que tienen implicaciones en el metabolismo, la clínica y aspectos relacionados con la resistencia antibacteriana, entre otros.

A partir del desarrollo de tecnologías de secuenciación de genes, se incluyó el análisis del ARN para los estudios filogenéticos, de manera que, actualmente la filogenia de las bacterias, así como de otros organismos, se desarrolla a partir de la elaboración de árboles filogenéticos moleculares, principalmente basados en los análisis de homología a partir de la secuenciación del ARN ribosomal, además del análisis sobre el proteoma (conjunto de proteínas) y el genoma (conjunto de genes)⁹. A pesar de que existe una amplia base de datos sobre la filogenia molecular bacteriana, distintos eventos como la transferencia horizontal de genes, tan común en las bacterias, contribuyen a una gran diversidad en los resultados de los análisis, por consecuencia contradictorios y de difícil interpretación, ya que la constitución de un determinado árbol filogenético dependerá de los genes seleccionados para su estudio.

Algunos conceptos para contextualizar

Desde tiempos muy remotos, se ha sabido que los animales y humanos portan diversos microorganismos, la invención del microscopio por Leeuwenhoek en el siglo XVII abrió las puertas a la observación y estudio de millones de microorganismos invisibles al ojo humano

y el posterior avance tecnológico del microscopio ha contribuido grandemente en esta tarea. A pesar de que la idea de la colonización por diversos microorganismos en el ser humano ha sido clara desde tiempos remotos, hasta hace poco tiempo se tenía la idea de que los mismos eran siempre patógenos, focalizando en ellos la mayor atención desde el punto de vista de su relación con la enfermedad. Por mucho tiempo se sostuvo la idea que la salud era igual a la ausencia de microorganismos y por ende a la ausencia de enfermedad, restándole importancia a otros microorganismos no patógenos cohabitantes. El concepto de salud ha evolucionado y actualmente es mucho más amplio, siendo definida por la Organización Mundial de la Salud como “un estado de bienestar físico, mental y social, con capacidad de funcionamiento, y no sólo la ausencia de afecciones o enfermedades”¹⁰.

Hoy en día está bien establecido que el ser humano está cohabitado por billones de microorganismos entre ellos bacterias, virus y hongos cuyo objetivo final es funcionar en armonía y equilibrio con su hospedador. Como se comentó previamente, alrededor del 80% de las especies que colonizan al ser humano, son especies no cultivables o de difícil cultivo, por lo cual las técnicas de secuenciación masiva han adquirido gran importancia, integrando las llamadas disciplinas “oma” que abarcan: la **genómica**; que implica la secuenciación y análisis de los genes del ADN contribuyendo a la detección, descubrimiento o identificación de nuevos organismos, la **transcriptómica**; que estudia el ARN mensajero para determinar perfiles de expresión genéticos así como detección de mutaciones y abundancia o disminución de transcritos, la **proteómica**; que abarca el estudio de las proteínas que se expresan permitiendo obtener perfiles proteicos, mapeos e identificación de epitopes así como búsqueda e identificación de biomarcadores y la **metabolómica** que abarca el estudio de las interacciones moleculares y sus productos metabólicos, lo cual permite la caracterización de la diversidad fenotípica, estudios de toxicidad, etc.

La ejecución del proyecto Genoma Humano abrió las puertas al mundo de la secuenciación masiva, el estudio y análisis de genomas y el desarrollo de todas las ciencias “omas”. Este proyecto culminó en el año 2003 y tuvo por objetivo fundamental determinar la secuencia genética que compone el ADN humano para identificar y mapear todos sus genes¹¹. Posteriormente, distintos proyectos científicos han unido esfuerzos para intentar comprender las relaciones entre los seres humanos y las distintas comunidades microbianas que lo cohabitan, abriendo un gran campo de investigación con impetuoso auge en los tiempos actuales. Como una extensión del Proyecto Genoma Humano y con el objeto de identificar y caracterizar las comunidades microbianas encontradas en diversas localizaciones del cuerpo humano para determinar las posibles correlaciones entre los cambios del microbioma y el estado de salud la microbiota intestinal y comprender este complejo ecosistema así como el papel que tiene en la salud y diversas enfermedades, surgió el Proyecto Microbioma Humano (HMP), el Proyecto de Colección del Genoma de las Bacterias Gastrointestinales Humanas (HGG)¹² y más recientemente en el año 2019, el Proyecto Colonbioma Humano (PCH)¹³ el cual busca secuenciar biopsias y heces para buscar biomarcadores de la microbiota que permitan la detección precoz del cáncer de colon. Durante los últimos diez años, los estudios de la microbiota del intestino humano han mostrado evidencia de la importancia clínica, en la salud y enfermedad que

tiene la interacción de los microbios en el hospedador^{14,15}. La **microbiota** se define entonces como la comunidad de microorganismos vivos que habitan en un nicho ecológico determinado y el **microbioma** como el conjunto que forma la totalidad de los microorganismos con sus genes y metabolitos. Por lo tanto, cuando se hace referencia a microbioma humano, esto implica la totalidad de la población de microorganismos, sus genes y metabolitos, que colonizan al cuerpo humano¹⁶. Diferentes zonas anatómicas del cuerpo han despertado el interés de los estudios en esta área como lo son la cavidad oral, la región nasofaríngea, el aparato genitourinario, el tracto respiratorio, la piel y el intestino, encontrándose en estas dos últimas la mayor cantidad de especies de microorganismos. Entre todas las zonas anatómicas mencionadas, la microbiota intestinal ha cobrado especial importancia.

Por otro lado; en su sentido más estricto, simbiosis se refiere a una relación indispensable, necesaria entre especies biológicas. Sin embargo, luego de muchos debates, diferentes autores han incorporado la utilización del término en un sentido más amplio, definiéndolo como cualquier interacción biológica entre especies siendo que las involucradas incidan de manera negativa o positiva entre ellas, en este sentido, el mutualismo, el parasitismo y el comensalismo se pueden entender como tipos de simbiosis. También es utilizado como sinónimo de mutualismo, siendo esta una definición ampliamente utilizada donde la relación es beneficiosa para ambas especies biológicas¹⁷.

Características de la microbiota intestinal y factores que modulan su composición a lo largo de la vida:

La microbiota intestinal es una comunidad compleja que ayuda a mantener el equilibrio ecológico y metabólico. Se ha descrito que hay un estimado de 100 billones de bacterias en el cuerpo de un adulto y que 80% de ellas se encuentran habitando el intestino. Este órgano tiene una longitud aproximada de 7,5 a 8 metros abarcando una superficie mucosa de alrededor 250 m² que está colonizada por alrededor de 10 billones de diferentes microorganismos simbiotes, conteniendo aproximadamente 3 x 10⁶ genes, lo cual representa 150 veces la longitud del genoma. Siendo que por gramo de heces se encuentran 10¹¹ bacterias, 10⁸ arqueas, 10⁸ virus, 10⁶ hongos, que tienen diversos papeles en la regulación, metabolismo, salud y/o enfermedad de las personas¹⁸.

La microbiota intestinal incluye unas 1000 a 1500 especies y sin embargo una persona contiene solo un aproximado de 160 especies bacterianas, esto sugiere que la composición de la microbiota en términos de niveles relativos de especies específicas es muy diversa entre cada individuo, además cambia notablemente del duodeno al íleon, aumentando en cantidad y variedad en el colon, todo esto relacionado con los cambios de pH, tránsito gastrointestinal, disponibilidad de nutrientes, secreción de mucina, función inmunológica, edad y estado de salud del hospedador, de manera que se ve afectada por factores ambientales y genéticos¹⁹. El balance entre la variedad y cantidad de las especies presentes, parece ser la clave entre tener una microbiota en equilibrio y saludable o estar en **Eubiosis** y tener una microbiota perturbada por no presentar o haber perdido de manera sustancial especies beneficiosas y dominantes, dando paso a patobiontes o especies oportunistas, lo cual se denomina **Disbiosis**.

En este contexto, se han identificado diferentes filos de bacterias en el intestino del ser humano, a saber: Actinobacterias, Proteobacterias, Fusobacterias, Verrucomicrobios, Firmicutes y Bacteroidetes, siendo estos dos últimos los más dominantes en un 90%²⁰. Es importante resaltar que a pesar de que la mayor parte del conocimiento actual sobre este tema se centra en el grupo de las bacterias, como se mencionó previamente, también se encuentran arqueas, hongos, otros eucariotas, virus y bacteriófagos que seguramente cumplen un importante papel en el metabolismo y equilibrio de la fisiología intestinal²⁰, no obstante se conoce poco y es un universo que recientemente se está explorando; sin embargo, se resalta el papel que pueden tener algunas arqueas y bacteriófagos como se describirá más adelante.

Los factores genéticos y ambientales juegan un papel muy importante en la microbiota intestinal y de esta relación con su hospedador se derivan sus características más relevantes a saber: es dinámica, es resiliente y tiene implicaciones en la salud y la enfermedad.

La microbiota es dinámica: está claro que la microbiota de una persona varía de acuerdo a diversas condiciones a lo largo de su vida que inician en el vientre materno, de manera que la microbiota de la madre, su genética y su epigenética, como la alimentación, el ejercicio, el estrés, el consumo de antibióticos, etc, durante el embarazo son fundamentales ya que el bebé recibe la microbiota inicial de su madre¹⁹. Luego, las características del nacimiento, la vía del mismo; si el parto es natural o por el contrario cesárea sin contacto con la microbiota vaginal de la madre, si el embarazo es a término o prematuro, si el bebé requiere cuidados intensivos o no, si requiere o le administran medicamentos, si nace en un ambiente natural / rural o por el contrario más urbanizado²¹, si recibe lactancia materna o fórmula de manera exclusiva o combinada u otro tipo de alimentación. A medida que el bebé crece todos los factores relacionados con la higiene, la alimentación, el ambiente que habita, la contaminación, el estrés van contribuyendo al establecimiento de la microbiota e induciendo alteraciones que afectan la complejidad y estabilidad de la misma que va cambiando con la edad; infecciones, medicamentos, enfermedades y dieta pueden modificar el microbioma a lo largo de la vida. Estos cambios son dinámicos y marcadamente diferentes entre individuos. Está claro que desde la gestación, en el nacimiento y durante los primeros meses de vida son etapas fundamentales en el establecimiento de la microbiota saludable, evidencias han mostrado que el estrés durante los primeros años de vida podrían condicionar cambios en la microbiota que constituye un factor de riesgo para el desarrollo de trastornos asociados en la edad adulta^{22,23}. En este sentido, diferentes estudios han mostrado evidencias importantes; por ejemplo, al separar ratas recién nacidas de su madre, se genera reducción del número de *Lactobacillus* en las heces de ratas bebés tres días después, lo cual tuvo un efecto a largo plazo en el microbioma intestinal²¹. En humanos, recién nacidos prematuros presentan niveles reducidos de anaerobios, como Bifidobacterias o Bacteroides, y niveles más elevados de enterobacterias, incluyendo patógenos potenciales como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*²⁴. Por otro lado, el estrés inducido cambió la composición de la microbiota al reducir el número total de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* en el mono Rhesus²⁵. Además, se ha mostrado que el tratamiento con antibiótico prenatal modifica la microbiota intestinal²⁴ y se ha asociado

a mayor susceptibilidad a la colitis en la descendencia, en modelos experimentales²⁶. La microbiota de los niños que reciben lactancia materna de forma exclusiva muestra dominancia de microorganismos beneficiosos, tales como las bifidobacterias, al compararlos con niños que son alimentados con fórmulas²⁷. También se ha descrito que otros factores como la presencia o no de hermanos, mascotas o el ambiente rural o urbano son factores ampliamente influyentes²¹. Posteriormente, con la sustitución de la lactancia por el consumo de alimentos sólidos y cambios de hábitos y ambientes, aumenta de manera progresiva la diversidad y los filos Bacteroidetes y Firmicutes pasan a ser dominantes para el resto de la vida. A los 3 años, la microbiota es semejante a la del adulto, sin embargo, algunos grupos microbianos alcanzan sus niveles definitivos en la adolescencia. Luego con la senescencia, la diversidad de la microbiota disminuye progresivamente, lo cual correlaciona con una disminución de las funciones inmunológicas donde se evidencia un incremento del estado inflamatorio y la disminución de la capacidad de desarrollar respuestas inmunitarias adaptativas, encontrándose disminución de bacterias beneficiosas con capacidad antiinflamatoria de la microbiota tales como *Faecalibacterium prausnitzii* y bifidobacterias. En este sentido, se ha planteado que la administración de algunos de estos micro-organismos, podría contribuir a frenar el declive fisiológico relacionado con el envejecimiento. Por ejemplo, *Akkermansia muciniphila* es capaz de reducir síntomas degenerativos y prolongar la vida en un modelo animal de progeria²⁸. La genética cumple un papel importante, sin embargo está claro que la epigenética y el exposoma modula la microbiota; ratones con mismo genotipo pero en jaulas separadas dentro de un mismo espacio físico mostraron diferente composición en la microbiota²⁵. La idea de que el microbioma intestinal, es un órgano microbiano que se construye en combinación con el genotipo del hospedador y que responde al proceso de crecimiento y a la exposición ambiental, cada vez cobra mayor fuerza.

Además de las bacterias, existen otros actores también importantes en la constitución y funcionamiento de la microbiota intestinal, por ejemplo; cada vez más se conoce sobre el papel relevante que pueden tener los bacteriófagos en la constitución y fisiología del ecosistema, a través del control y proliferación de especies dominantes y de mecanismos con la transferencia horizontal de genes²⁹, sin embargo aún falta mucho por conocer y explorar en este campo. Por otra parte, las levaduras constituyen una comunidad importante y en comparación menos diversa; en el intestino del adulto sano se han identificado alrededor de 20 especies, con una abundancia relativa de 4-5 veces menor que la de las bacterias pero que también aportan elementos funcionales al ecosistema del intestino teniendo un mayor tamaño y un genoma más amplio que las bacterias¹.

La microbiota es resiliente: a pesar de las variaciones que sufre la microbiota a lo largo de la vida por los distintos factores anteriormente descritos, estudios han mostrado que estas fluctuaciones son importantes, pero que sin embargo el ecosistema microbiano sano, siempre tiende a regresar a su patrón típico luego de una perturbación. Por ejemplo, después de un episodio de diarrea aguda o después de un tratamiento con antibióticos, el ecosistema microbiano regresará a su constitución previa. Los productos metabólicos de los microorganismos que constituyen la microbiota de un

individuo, así como las interacciones entre ellos y sus productos, explican la estabilidad y la resiliencia de un ecosistema microbiano que es sujeto a fluctuaciones³⁰.

Aún en estabilidad, o ausencia de perturbaciones hay fluctuaciones menores, sin embargo en situaciones donde existan gran cantidad de perturbaciones, la microbiota intestinal tiene una notable capacidad para restaurar su estado funcional (estable), debido a una marcada capacidad de autorregeneración (resiliencia). Por el contrario, frente a casos de disbiosis, donde existen cambios permanentes hacia un estado de desequilibrio, estos pueden ocurrir debido a la falla de la resiliencia de la comunidad original. La disbiosis representa una pérdida del equilibrio del microbioma intestinal del hospedador y se asocia con numerosos trastornos sistémicos y locales de infecciones crónicas o enfermedades inflamatorias tales como la enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome metabólico. En un tercer escenario, si las perturbaciones durante los primeros años de vida ejercen cambios duraderos en la estructura del microbioma, éstos pueden causar predisposición a desarrollar enfermedades crónicas donde la acción de la resiliencia y el intento de la restauración del estado fisiológico normal, sea particularmente difícil³⁰. Es por ello que el establecimiento de una microbiota saludable desde la gestación y durante los primeros años de vida, cobra un papel fundamental.

La microbiota tiene implicaciones en la salud y enfermedad

Las interacciones coordinadas entre las poblaciones microbianas intestinales contribuyen al mantenimiento de la homeostasis intestinal y juegan un papel importante en la respuesta inmunológica. Aunque cada individuo aloja una composición distinta, la estructura general conforma patrones que se repiten en diferentes individuos, estos patrones se definen como **enterotipos**. Este concepto sugiere que el ecosistema microbiano en el intestino humano constituye estados internos de simbiosis entre los distintos miembros de la comunidad microbiana y que probablemente están determinados por sus propias redes metabólicas o interacciones entre los que la integran. Y aunque es difícil establecer cantidades, se han identificado algunas proporciones relacionadas con eubiosis y disbiosis; es así como se han descrito tres enterotipos; individuos con enterotipo 1 se caracterizan por tener dominancia de *Bacteroides*, con actividades sacarolíticas y proteolíticas, implicados en la síntesis de biotina, riboflavina, pantotenato y ascorbato. Individuos con enterotipo 2 con tienen dominancia de *Prevotella* que actúa como un degradador de glicoproteínas de mucinas, con participación en la síntesis de tiamina y folato. Los de enterotipo 3 con dominancia de *Ruminococcus* o *Bifidobacterium*, con actividades degradantes de mucina y transporte de azúcares, siendo la dieta uno, entre otros, de los principales factores condicionantes del establecimiento de los enterotipos²⁰. Sin embargo, el concepto de enterotipos es debatido debido a la observación de grandes variaciones entre individuos y los distintos factores que pueden afectar el establecimiento de los mismos.

La microbiota forma parte funcional y no prescindible del organismo humano, aportando genes y funciones adicionales a los recursos de nuestra especie, además participa en diversos procesos fisiológicos que tienen que ver con el desarrollo somático, la nutrición, la respuesta inmunológica, entre otros. Algunas enfermedades crónicas no transmisibles de la sociedad desarrollada, tales como atopias, síndrome metabólico, enfermedades inflamatorias, cáncer, algunos trastornos de la conducta

y enfermedades neurodegenerativas, están asociados a pérdida de la variedad y abundancia relativa de la microbiota intestinal beneficiosa y un aumento de especies que normalmente se encuentran en menor proporción, que a menudo incluyen patobiontes o patógenos oportunistas, alejándose el patrón microbiano del ancestral. Los cambios en la transmisión vertical del microbioma, el uso de antisépticos y antibióticos y los hábitos dietéticos de la sociedad industrializada parecen constituir puntos clave en el origen de la disbiosis, por lo que generar y mantener diversidad en la microbiota es un nuevo objetivo clínico para la promoción de salud y la prevención de enfermedades².

Aunque es una ardua tarea y está claro que hay múltiples factores que pueden influir a la hora de secuenciar y realizar análisis metagenómicos, así como también es complejo determinar si la disbiosis antecede o es agente causal de una determinada enfermedad o si por el contrario, es consecuencia de la misma y del tratamiento o condiciones a las que haya sido sometido el individuo enfermo. Se han descrito algunos patrones en diferentes patologías, actualmente en la base de datos de Disbiome® (<https://disbiome.ugent.be/home>),³¹ se registran y actualizan permanentemente evidencias científicas y datos sobre la relación de la microbiota (más de 1600 microorganismos) y más de 350 enfermedades con sus experimentos y publicaciones a la fecha. Cada vez son más las evidencias que muestran la relación de patrones de la microbiota asociados a diversas enfermedades, síndromes o condiciones como síndromes metabólicos, obesidad y enfermedades asociadas, desarrollo neurológico y enfermedades neurodegenerativas, asma y enfermedades alérgicas, cáncer colorectal y sin lugar a dudas enfermedad inflamatoria intestinal³². También se ha reportado que la microbiota intestinal influye en la eficacia de la inmunoterapia contra el cáncer^{32,33} y observaciones indican que reestablecer una microbiota saludable favorece la condición de salud y recuperación tras recibir quimioterapia.

Funciones de la microbiota intestinal, implicaciones en el metabolismo y respuesta inmunológica

Las funciones que ejerce la microbiota intestinal son muy diversas; en general, una microbiota saludable favorece la constitución, mantenimiento y fisiología de la barrera intestinal, retroalimenta de manera positiva la existencia de sus integrantes, estimula la regeneración celular de epitelio, estimula la producción de moco, entre otros factores, básicamente a través de la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) quienes ejercen acciones tróficas sobre los enterocitos³⁴, por lo tanto la interacción de la microbiota con el sistema inmunológico, es esencial para la homeostasis. El desarrollo y funcionamiento del sistema inmunológico intestinal y del tejido asociado a mucosas (MALT) está influenciado por la microbiota intestinal. Modelos experimentales han evidenciado que en ratones libres de microorganismos, el sistema inmunológico es deficiente y que al proporcionales ciertos microorganismos de la microbiota son capaces de desarrollar funciones y respuestas inmunológicas, restaurando las funciones de linfocitos T y B. La respuesta inmunitaria innata cumple un papel fundamental, entre otros, a través de los Receptores tipo Toll (TLRs) y los Receptores tipo NOD (NLRs) expresados por diferentes células del sistema inmunológico, células endoteliales y epiteliales, que tienen la función de reconocer patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y patrones moleculares asociados a daño (DAMPs),

de microorganismos que pueden afectar la colonización de la microbiota intestinal. Este reconocimiento desencadena una serie de eventos y transducción de señales que confluyen entre otros procesos, en la activación de factores de transcripción nuclear que dan lugar a la síntesis y liberación de citocinas, activación de sensores de inflamación, activación del ensamblaje del complejo proteico inflamasoma, dando lugar al establecimiento de una respuesta inflamatoria³⁵. Todas estas interacciones, juegan también un papel importante en la respuesta inmunológica adaptativa. La mucosa intestinal es el sitio principal de las interacciones del microbioma con el hospedador, estudios recientes mostraron un aumento de la IgA en heces posterior al tratamiento con prebióticos, viéndose reducida la expresión de factores proinflamatorios en ganglios linfáticos mesentéricos y Placas de Peyer. Adicionalmente, genes que codifican para la expresión de IL-10, CXCL-1 y Mucina 6 estaban sobre expresados mientras que genes que codifican para la expresión de IFN- γ , GM-CSF and IL-1 β , estaban bajo expresados en íleon³⁶.

En condiciones fisiológicas, la microbiota intestinal actúa estimulando el sistema inmunológico para mantenerlo con un bajo grado de inflamación, éste es un mecanismo eficiente de defensa contra patógenos y de mantenimiento de la homeostasis. Además, las colonias bacterianas y de otros componentes de la microbiota, juegan también un papel de protección por competencia que puede inhibir el crecimiento de los microorganismos¹⁹. La microbiota intestinal cumple acciones claves en la regulación metabólica del hospedador. Los alimentos no son degradados completamente por las enzimas del sistema digestivo humano, de manera que al colon llegan residuos que no han sido absorbidos, donde existe una alta densidad de microorganismos con recursos metabólicos que contribuyen a la degradación y absorción, básicamente a través de la fermentación de carbohidratos complejos generando AGCC (principalmente ácido acético, propiónico y butírico) que son requeridos por los enterocitos como fuente importante de energía y que además pasan al torrente sanguíneo para ejercer importantes funciones metabólicas. Por ejemplo, el butirato tiene funciones antiinflamatorias, además inhibe la actividad de la histona desacetilasa y bajo regula la transcripción del factor nuclear- κ B que media la respuesta inflamatoria, la microbiota también produce otros metabolitos importantes en la respuesta inmunológica como receptores de hidrocarburos arilo (AHR) y poliaminas². Además, cumple un papel importante en la construcción de moléculas bioactivas como vitaminas del grupo B y vitamina K, a partir de los alimentos², de manera que la alimentación tiene un papel esencial en el establecimiento de la microbiota intestinal y de las funciones que cumple en el metabolismo.

Otro elemento importante, es la red de comunicación bidireccional que existe entre intestino y cerebro, conocido también como "Eje intestino-cerebro", constituido por la microbiota intestinal y sus productos metabólicos, el sistema nervioso entérico, nervios simpáticos y parasimpáticos, sistema inmunológico neuronal, sistema neuroendocrino y sistema nervioso central, siendo las vías de comunicación las redes neuronales intestinales, el eje HPA, el sistema inmunológico intestinal, barrera intestinal, barrera hematoencefálica, neurotransmisores y reguladores neuronales que son sintetizados por bacterias, en esta red de comunicación se encuentran interconectados el cerebro y el intestino viéndose afectado el movimiento

intestinal, las funciones sensoriales y de secreción de manera bilateral. Se ha descrito que la activación vagal tiene efecto antiinflamatorio y que los efectos positivos de la microbiota intestinal y los probióticos sobre la función cerebral, dependen de la actividad vagal³⁷. Por lo tanto, las neuronas también responden a bacterias y otros componentes de la microbiota. El balance de la microbiota intestinal puede alterar la regulación de la respuesta inflamatoria y se ha descrito que este mecanismo también puede involucrarse en la regulación de las emociones y el comportamiento³⁷.

Por otro lado, recientemente se han enfocado estudios en el manejo de la microbiota como una nueva fuerza aliada en la inmunoterapia contra el cáncer y la restauración de la actividad antitumoral de las células del sistema inmunológico, fundamentado en el conocimiento sobre el funcionamiento de los puntos de control de la respuesta inmunitaria tales como el receptor de muerte programada 1 (PD-1/PDL-1) el antígeno 4 del linfocito T Citotóxico (CTLA-4)³³, mostrando el potencial que tiene la microbiota no solo en la regulación y homeostasis sino también en la optimización de los efectos terapéuticos de la inmunoterapia basada en puntos de control de la respuesta inmunitaria.

Enfermedad Inflamatoria Intestinal, microbiota y disbiosis

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un trastorno autoinmune que abarca un grupo de enfermedades inflamatorias crónicas, exageradas, descontroladas, recidivantes y complejas que dañan el intestino. Está asociada a una desregulación de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa, manifestándose como una alteración crónica y difícil de tratar, del sistema inmunitario de la mucosa intestinal^{38,39}.

La EII puede presentarse de dos formas las cuales se diferencian en función de su distribución y de los hallazgos histológicos, sin embargo en muchos casos puede ocurrir una superposición considerable; en este sentido, se ha definido que la Enfermedad de Crohn (EC) afecta todo el intestino y la colitis ulcerosa (CU) afecta únicamente el colon^{38,39}. Ambas patologías pueden cursar periodos de crisis y remisión o sin actividad³⁸, pacientes con estas patologías tienen un riesgo aumentado al desarrollo de cáncer colorectal, atribuido a la enfermedad asociada al proceso inflamatorio^{38,39,40}. La patogenia de la enfermedad es multifactorial e involucra factores genéticos, de la microbiota del hospedador, factores ambientales y de la respuesta inmunológica que contribuyen a la instalación de una respuesta inflamatoria sostenida. Hay evidencias que indican que la EII no es una enfermedad hereditaria, sin embargo, la susceptibilidad genética está bien documentada, por ejemplo, hermanos de los pacientes con EII tienen un mayor riesgo de presentarla, más de 100 marcadores genéticos han sido asociados con la EC, destacando así la naturaleza poligénica de la enfermedad³⁹. Los loci de susceptibilidad para la EII, muestran un enriquecimiento de genes relacionados con la inmunoreactividad frente a las bacterias intestinales, lo cual es un componente crítico para el riesgo de desarrollar la enfermedad^{39,40}. Se sabe que en la EII el sistema inmunológico actúa contra microorganismos no patógenos de la microbiota induciendo inflamación, lesiones ulcerosas que evolucionan a enfermedad .. De manera que las interacciones entre los genes y el medio

ambiente, contribuyen facilitando la patogénesis de la enfermedad generando daño al revestimiento intestinal o perturbando el sistema inmunológico, lo cual incrementa la exposición del mismo frente a la microbiota intestinal³⁹. La microbiota intestinal es necesaria para la homeostasis intestinal y cumple funciones determinantes en la salud y la enfermedad, siendo que una microbiota "saludable" promueve la salud intestinal y por el contrario una microbiota "no saludable" promueve la disbiosis. La tolerancia frente a la microbiota intestinal es fundamental para gozar de los beneficios funcionales y metabólicos de su coexistencia, por el contrario, la colonización con patógenos o el sobrecrecimiento de algunas especies, promueve el desarrollo y mantenimiento de enfermedades. Se ha demostrado de manera consistente que en las heces y mucosa intestinal de pacientes con EII hay disminución general tanto en número como en la biodiversidad de la microbiota⁴¹, a expensas principalmente de la diversidad α , específicamente en Firmicutes y Bacteroides, y un aumento relativo de otras especies bacterianas, como por ejemplo las pertenecientes al grupo de las Enterobacteriaceae^{39,41,42}. De manera que los pacientes con EII tienen menos bacterias con propiedades protectoras en su intestino (especies *Bifidobacterium*, *Bacteroides* y *Clostridium* Grupos IV y XIVA con *Faecalibacterium prausnitzii* y especies de *Roseburia*), disminución de bacterias productoras de butirato como *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Coprococcus*, *Lachnospira*, además de disminución de *Akkermansia muciniphila*, que cumple un papel importante como colonizadora habitual del moco intestinal. Por el contrario, se identifican más bacterias con propiedades proinflamatorias; proteobacterias y fusobacterias tales como Veillonellaceae, Pasteurellaceae, *Escherichia coli* (adherente)^{29,41}. Sin embargo, hasta el presente, no se ha identificado ninguna bacteria patógena para relacionarla directamente como agente causal de la EII.

La pérdida de diversidad bacteriana se hace evidente de manera especial durante y después de los brotes de actividad de la enfermedad, además se ha reportado que los pacientes recuperan el equilibrio del ecosistema microbiano durante los períodos de remisión⁴¹, haciéndose evidente la resiliencia de la microbiota. Por lo tanto se ha sugerido y cada vez existen más evidencias de que la competencia funcional de la microbiota intestinal proporciona estabilidad, previniendo la aparición de la sintomatología abdominal⁴¹.

Se han identificado cambios importantes en el microbioma intestinal de pacientes con EC en comparación con pacientes que presentan CU y a su vez en relación con el microbioma intestinal de personas sanas. En la EC, la proporción de bacterias que pertenecen a la familia Clostridia está alterada; observándose que los géneros *Roseburia* y *Faecalibacterium* de las familias Lachnospiraceae y Ruminococcaceae están disminuidos, sin embargo hay sobre crecimiento de *Ruminococcus gnavus*, *Escherichia coli*⁴².

También se han evidenciado alteraciones en las concentraciones de productos metabólicos microbianos en las heces de pacientes con EII, encontrándose disminución importante de AGCC además de desregulación de derivados de ácidos biliares y metabolitos de triptófano. Como se mencionó anteriormente, los AGCC intervienen en la expansión de linfocitos Treg y en el crecimiento de las

células epiteliales⁴², cumpliendo un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis intestinal.

Por otra parte, se sabe que existe un sobre crecimiento de bacterias reductoras de sulfato como por ejemplo *Desulfovibrio piger* y se ha reportado que concentraciones más elevadas de sulfato de hidrógeno pueden ocasionar daño en las células epiteliales intestinales e inducir la inflamación de la mucosa⁴³. Estudios recientes han evidenciado la presencia de miembros del dominio Archaea en la microbiota intestinal; por ejemplo, *Methanobrevibacter smithii*, es un gran productor de metano (CH₄) y se ha mostrado recientemente que está implicado en el síndrome de intestino irritable (SII) con estreñimiento. Otras especies que parecen tener un papel importante en la EII son *Methanosarcina*, *Ignicoccus* con *Nanoarchaeum*, *ARMAN* y *Haloquadratum*, *Pyrococcus*, *Prometheoarchaeum* y *Halobacterium*, *Methanohalophilus*, implicados en el metabolismo del metano^{2,38,40,41}.

Es importante resaltar que la EC presenta también disbiosis fúngica y vírica, además de la bacteriana; durante los brotes en la EC, se ha reportado aumento de la abundancia de *Cándida albicans* y disminución de *Saccharomyces cerevisiae*^{38,40}, lo cual es reflejo de la ruptura de la homeostasis. Sin embargo son necesarios más estudios que permitan comprender el papel de la comunidad de virus y hongos en esta patología.

A pesar de todos los hallazgos descritos, se requieren estudios prospectivos longitudinales que identifiquen el papel potencial de la microbiota intestinal como desencadenante de la EII. En este contexto, las ciencias Ómicas (genómica, metabolómica, etc.) tienen y tendrán un papel fundamental en la comprensión de los procesos genómicos y metabólicos lo cual tendrá grandes implicaciones en el diagnóstico y manejo de la EII.

Importancia de la alimentación y la microbiota intestinal en el manejo y tratamiento de la EII

El tratamiento para mitigar esta patología se ha focalizado en terapias antiinflamatorias e inmunosupresoras no específicas y más recientemente el uso de biológicos empleando anticuerpos monoclonales e inmunomoduladores y la cirugía^{39,40}. El enfoque óptimo depende de la estratificación adecuada del riesgo del paciente; donde intervienen elementos clínicos, epidemiológicos, genéticos, factores ambientales como hábitos, entre otros.

Diversos estudios longitudinales realizados en pacientes con EC y CU que reciben tratamiento con anti-TNF han reportado que la abundancia de *F. prausnitzii* y *Roseburia* aumentan durante el tratamiento, evidenciándose que el tratamiento anti-TNF, aumenta la diversidad de la microbiota intestinal y reduce la abundancia de Proteobacterias como *E. coli*^{40,41}. La alimentación cumple un papel fundamental en el paciente con EII^{3,39,40}, siendo que la relación entre la microbiota intestinal y la alimentación pueden jugar un papel relevante en su patogenia. Los pacientes con EII presentan alteraciones en su estado nutricional, con predominio de desnutrición calórico-proteica y déficit de Vitamina D y B12 (B12 particularmente en pacientes con extensa enfermedad ileal), tanto en periodos de actividad como en remisión, dada la patogenia y hábitos alimentarios restrictivos^{3,39}. Sin embargo por lo general, las deficiencias nutricionales son poco frecuentes en la patología leve³⁹.

. El trastorno por evitación/restricción de la ingesta de alimentos es una condición gastroenterológica reconocida en la que los pacientes selectivamente evitan ciertas categorías de alimentos, que normalmente se producen en respuesta a los síntomas inducidos por alimentos. Para la mayoría de los pacientes con EC, se ha establecido que debe fomentarse una dieta variada, sin embargo la individualización del paciente es fundamental. Para pacientes con distensión abdominal y dolor abdominal sin importancia inflamación detectable, un bajo contenido de FODMAP (oligosacáridos fermentables, disacáridos, monosacáridos y polioles) la dieta puede demostrar beneficio en la reducción de estos síntomas ^{3,42}. Sin embargo, trabajos recientes han mostrado que luego de 4 semanas con dieta baja en FODMAPs, existe una alteración en la microbiota intestinal, donde se evidencia disminución de las bacterias *Bifidobacterium* ⁴⁴, *F. prausnitzii* ⁴⁵ y *A. muciniphila* ⁴⁶, junto con un aumento de *B. Wadsworthia* ⁴⁶, lo que podría a su vez, alterar los niveles de metabolitos como butirato y lactato, y sus implicaciones en la fisiología y metabolismo. Por lo que el manejo alimentario del paciente con EI debe ser individualizado y estrictamente supervisado por un profesional competente. En la actualidad no hay consenso que se evidencia que únicamente la alimentación sea capaz de inducir la remisión de EI ³, sin embargo está claro que es un elemento fundamental, más estudios son necesarios para establecer relaciones más específicas en cada caso tomando las características del paciente, edad, gravedad y progresión de la enfermedad, entre otros.

Conclusiones

La EI abarca un grupo de patologías complejas; la EC y la CU donde se establece un proceso inflamatorio crónico autoinmune. Cada vez hay más estudios que avalan que la microbiota intestinal y la alimentación pueden jugar un papel relevante en la patogenia de la enfermedad. El equilibrio entre el hospedador y su microbiota intestinal es esencial para el establecimiento de la respuesta inmunológica, por lo que en patologías donde ocurre una desregulación inmunitaria hay un desbalance en el sobrecimiento de bacterias no beneficiosas o promotoras de la inflamación y una disminución de las bacterias beneficiosas o anti inflamatorias. La dieta y la microbiota intestinal son de potencial interés en el tratamiento y manejo así como en la prevención de estas patologías, por ser susceptibles a modificación. Consideramos primordial la sensibilización del personal de salud en destacar y atender la importancia que tiene la microbiota intestinal en el paciente con EI así como en el mantenimiento de la salud. Es indiscutible que las ciencias ómicas tienen un papel protagónico en la descripción de los patrones microbianos y la comprensión de los mecanismos de interacción metabólicos entre la microbiota y el hospedador. La construcción de este conocimiento contribuye y seguirá contribuyendo en el futuro al manejo personalizado de los casos, así como la prevención en pro de la salud de las personas.

Referencias

- Richard ML, Sokol H. The gut mycobiota: Insights into analysis, environmental interactions and role in gastrointestinal diseases. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16:331-45.
- Álvarez J, Fernández JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterol y Hepatol*. 2021; 44: 519-535.
- Tumani MF, Pavez C, Parada A. Microbiota, hábitos alimentarios y dieta en enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Chil Nutr* 2020; 47(5): 822-829.
- Woese CR, Fox GE. Phylogenetic structure of the prokaryotic domain: the primary kingdoms. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 74(11):5088-5090.
- Battista, John R. *Deinococcus-Thermus Group*. In: eLS. John Wiley & Sons Ltd, Chichester. 2016. <https://www.el.s.net>
- Zhu O, Mai U, Pfeiffer W, Janssen S, Asnicar F, Sanders JG, et al. Phylogenomics of 10,575 genomes reveals evolutionary proximity between domains Bacteria and Archaea. *Nature Communications*. 2019;10:5477.
- Rinke, C. et al. Insights into the phylogeny and coding potential of microbial dark matter. *Nature* 499, 431 (2013).
- Brown, C. T. et al. Unusual biology across a group comprising more than 15% of domain Bacteria. *Nature* 523, 208 (2015)
- Adak A, Khan M. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2019; 76:473-493
- Organización Mundial de la Salud. (Octubre de 2006). Constitución de la Organización Mundial de la Salud. 45. Ginebra. Recuperado el Noviembre de 2015, de http://www.who.int/governance/eb/who_constitution_sp.pdf.
- International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001; 409, 860-921
- Proyecto Microbioma humano <https://commonfund.nih.gov/hmp>
- Colonbiome microbiome-host interactions for the prevention of colorectal cancer. <https://www.colonbiome.org/>
- Duvallet, C, Gibbons, S M, Gurry T, Irizarry RA, Alm E J. Meta-analysis of gut microbiome studies identifies disease-specific and shared responses. *Nat. Commun*. 2017; 8, 1784
- De Almeida C, Rodrigues de Camargo M, Russo E, Amedei A. Role of diet and gut microbiota on colorectal cancer immunomodulation. *World J Gastroenterol* 2019; 25(2): 151-162
- Petrosino JF, Highlander S, Luna RA, et al. Metagenomic pyrosequencing and microbial identification. *Clin Chem*. 2009;55:856-66.
- Bradford M, Schwab E. "Current usage of symbiosis and associated terminology", *International Journal of Biology* 2013; 5 (1): 32-45.
- Bojanova DP, Bordenstein SR. Fecal Transplants: What Is Being Transferred? *PLoS Biol*. 2016; 12; 14 (7): e1002503
- Wang HX, Wang YP. *Chin Med J (Engl)*. Gut Microbiota-brain Axis. 2016 ;129(19):2373-80.
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, MendeDR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473:174- 80.
- Zuo T, Kamm MA, Colombel JF, Ng SC. Urbanization and the gut microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 (7):440-452.

- 22 O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P, Codling C, Ceolho AM, Quigley EM, et al. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: Implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. *Biol Psychiatry* 2009;65:263#7.
- 23 Sudo N. Stress and gut microbiota: Does postnatal microbial colonization program the hypothalamic#pituitary#adrenal system for stress response? *Int Congr Ser* 2006;1287:350#4.
- 24 Zimmermann P, Curtis N. Effect of intrapartum antibiotics on the intestinal microbiota of infants: A systematic review. *ArchDis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020;105:201-8.
- 25 Bailey MT, Coe CL. Maternal separation disrupts the integrity of the intestinal microflora in infant rhesus monkeys. *Dev Psychobiol* 1999;35:146#55. 31.
- 26 Khafipour E, Ghia JE. Prenatal antibiotic treatment increases offspring's susceptibility to experimental colitis: A role of the gut microbiota. *Gastroenterology* 2015;148:S708. doi.org/10.1016/S0016#5085(15)32404#5
- 27 Arbolea S, Sánchez B, Milani C, Duranti S, Solís G, Fernán-dez N, et al. Intestinal Microbiota Development in Preterm Neonates and Effect of Perinatal Antibiotics. *J Pediatr*.2015;166:538-44
- 28 Salazar N, González S, Nogacka AM, Rios-Covián D, Arbolea S, Gueimonde M, et al. Microbiome: Effects of Ageing and Diet. *Curr Issues Mol Biol.* 2020;36:33-62.
- 29 Sutton TDS, Hill C. Gut Bacteriophage: Current Understanding and Challenges. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:784.
- 30 Sommer F, Anderson JM, Bharti R, Raes J, Rosenstiel P. The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease. *Nat Rev Microbiol.* 2017; 15(10):630-638.
- 31 Janssens Y, Nielandt J, Bronselaer A, Debunne N, Verbeke F, Wynendaele E, et al. Disbiome database: Linking the micro-biome to disease. *BMC Microbiol.* 2018;18:50
- 32 Fitzgibbon G and Mills K. The microbiota and immune-mediated diseases: Opportunities for therapeutic intervention. *Eur. J. Immunol.* 2020; 50: 326–337.
- 33 Dai Z, Zhang J, Wu Q, Fang H, Shi C, Li Z, et al. Intestinal microbiota: a new force in cancer immunotherapy. *Cell Commun Signal.* 2020;18(1):90
- 34 Ríos-Covián D, Ruas-Madiedo P, Margolles A, Gueimonde M, delos Reyes-Gavilán CG, Salazar N. Intestinal Short Chain Fatty Acids and their Link with Diet and Human Health. *Front Micro-biol.* 2016;7:185.20.
- 35 Shi N, Li L, Duan X, Niu H. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Military Medical Research.* 2017; 4:14.
- 36 Carasi P, Racedo SM, Jacquot C, Romanin DE, Serradell MA, Urdaci MC. Impact of kefir derived lactobacillus kefiri on the mucosal immune response and gut microbiota. *J Immunol Res.* 2015;1–12.
- 37 Wang H, Wang Y. Gut Microbiota#brain Axis. *Chinese Medical Journal.* 2016; 129(19):2373-2380.
- 38 Kaplan GG, Ng SC. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2017; 152:313–321.
- 39 Cushing K, Higgins P, Management of Crohn Disease A Review. *JAMA.* 2021;325(1):69-80.
- 40 Guan Q. A comprehensive review and update on the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *J Immunol Res.* 2019 ;724-38
- 41 Lloyd-Price J, Arze C, Ananthakrishnan AN, Schirmer M, Avila-Pacheco J, Poon TW, et al. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature.*2019;569:655-62
- 42 Caenepeel C, Seyed N, Vieira-Silva S, Vermeire S. Review article: how the intestinal microbiota may reflect disease activity and influence therapeutic outcome in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52:1453–1
- 43 Haberman Y, Karns R, Dexheimer PJ, et al. Ulcerative colitis mucosal transcriptomes reveal mitochondrial pathology and personalized mechanisms underlying disease severity and treatment response. *Nat Commun.* 2019;10:38.
- 44 Huaman JW, Mego M, Manichanh C, Cañellas N, Cañueto D, Seguro H, et al. Effects of prebiotics vs a diet low in FODMAPs in patients with functional gut disorders. *Gastroenterol.* 2018; 155: 1004-1007.
- 45 Cox SR, Lindsay JO, Fromentin S, Stagg AJ, McCarthy NE, Galleron N, et al. Effects of low FODMAP diet on symptoms, fecal microbiome, and markers of inflammation in patients with quiescent inflammatory bowel disease in a randomized trial. *Gastroenterol.* 2020; 158: 176-188.e7.
- 46 Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, Shepherd SJ, Muir JG, Gibson PR. Consistent prebiotic effect on gut microbiota with altered FODMAP intake in patients with Crohn's disease: A randomised, controlled cross-over trial of well-defined diets. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016; 7: e164.