UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Mónica Andrea Pinto Niño

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias – Área Curricular Química
Maestría en Ciencias Química – Modalidad Profundización
Bogotá D. C., Colombia
2022

La microbiota intestinal y la disbiosis, relaciones metabólicas a nivel patológico y en la salud.

Mónica Andrea Pinto Niño

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de:

Magister en Ciencias - Química

Directora:

Martha Nancy Calderón Ozuna, Dr. Sc.

Línea de Investigación:

Enterobacterias, marcadores patogénicos y predictivos.

Grupo de Investigación:

Bioquímica y Biología Molecular de las Micobacterias (BBMM)

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias – Área Curricular Química

Maestría en Ciencias Química – Modalidad Profundización

Bogotá D. C., Colombia

2022

Dedicatoria

A ti lector, que a través de la ciencia exploras la creación de Dios.

El hombre encuentra a Dios detrás de cada puerta que la ciencia logra abrir.
Alberth Einstein

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

Nombre: Mónica Andrea Pinto Niño

Fecha: 07/10/2022

Agradecimientos

Agradezco a la Universidad Nacional de Colombia por permitirme realizar mis estudios de maestría en esta prestigiosa institución, a la profesora Martha Nancy Calderón Ozuna por su excelente acompañamiento y por la oportunidad de publicar el presente trabajo en la Revista Nutricional Clínica y Dietética Hospitalaria, a toda mi familia y amigos queaportaron con voces de aliento, para superar todos los obstáculos presentados durante el desarrollo de este proceso.

Resumen

La microbiota intestinal y la disbiosis, relaciones metabólicas a nivel patológico y en la salud

La alta diversidad bacteriana en el tracto gastrointestinal se caracteriza por la presencia de diferentes filos, que establecen interacciones relacionadas con una serie de sucesos a nivel celular que actúan fisiológicamente con el hospedero. La microbiota intestinal digiere oligosacáridos provenientes de la fibra dietaría que influye y genera diversos metabolitos, como son ácidos grasos de cadena corta (AGCC), vitamina K, vitamina B, triptófano, serotonina, entre otros. Aunque los mecanismos moleculares entre la microbiota intestinal y el hospedero aún continúan en estudio, se han establecido vías de interacción en un estado de eubiosis y en diferentes patologías. Se propuso en este trabajo de grado revisar los reportes científicos de caracterización de la microbiota en eubiosis y relacionar algunas vías del hospedero con el estado de disbiosis en diferentes patologías, además deconsultar posibles tratamientos aplicados para la recuperación del equilibrio bacteriano. Para el desarrollo de esta revisión se emplearon diferentes plataformas de búsqueda, entreellas, Scopus, Science Direct, Scielo, Base Search y PubMed, empleando palabras clave como "gut microbiota human", "pathologies human gut microbiota", "healthy human gut microbiota". El estado de disbiosis se caracteriza por abundancias relativas desproporcionadas de géneros como *Sutterella, Clostridium, Eggerthella, Escherichia, Shigella y Desulfovibrio*s. Se reporta disminución en las abundancias relativas de especies promotoras de salud como *Akkermansia muciniphila, Faecalibacterium prausnitzii,* los géneros *Bifidobacterium, Lactobacillus y Roseburia*. La pérdida de biodiversidad se asocia con el desarrollo de diferentes patologías como obesidad, diabetes, alteraciones del comportamiento, procesos inflamatorios y neurodegenerativos. La aplicación deprebióticos, probióticos, simbióticos y el trasplante de materia fecal (TMF), apuntan a la recuperación de la eubiosis intestinal como coadyuvantes en el tratamiento en diferentes patologías.

Palabras clave: Microbiota intestinal; eubiosis; disbiosis; obesidad; diabetes; enfermedades inflamatorias intestinales; enfermedades neurodegenerativas.

Abstract

The gut microbiota and dysbiosis, metabolic relationships at the pathological level and in health

The high bacterial diversity in the gastrointestinal tract is characterized by the presence of different phyla, which generated interactions related to a series of events at the cellular level that act physiologically with the host. The intestinal microbiota digestsoligosaccharides from dietary fiber that influences and generates various metabolites, suchas short-chain fatty acids (SCFA), vitamin K, vitamin B, tryptophan, serotonin, among others. Although the molecular mechanisms between the intestinal microbiota and the hostare still under study, interaction pathways have been established in a state of eubiosis andin different pathologies. It is perhaps in this degree work to review the scientific reports onthe characterization of the microbiota in eubiosis and to relate some host pathways with thestate of dysbiosis in different pathologies, in addition to consulting possible treatments applied for the recovery of the bacterial balance. For the development of this review, different search platforms were used, such as Scopus, Science Direct, Scielo, Base Searchand PubMed, using keywords such as "gut microbiota human", "pathologies human gut microbiota", "healthy human gut microbiota". The state of dysbiosis is characterized by disproportionate relative abundances of genera such as *Sutterella, Clostridium, Eggerthella, Escherichia, Shigella* and *Desulfovibrios.* A decrease in the relative abundanceof health-promoting species such as *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, the genera Bifidobacterium, *Lactobacillus* and *Roseburia* has been reported. The loss of biodiversity is associated with the development of different pathologies such asobesity, diabetes, behavioral disorders, inflammatory and neurodegenerative processes. The application of prebiotics, probiotics, synbiotics and fecal matter transplantation (FMT),point to the recovery of intestinal eubiosis as adjuvants in the treatment of different pathologies.

Keywords: Gut microbiota; Dysbiosis; Leaky gut; Obesity; Diabetes; Inflammatory bowel diseases; Neurodegenerative diseases

Contenido

1. Introducción 14

1.1 Metodología 17

1.1.1 Estrategia de búsqueda 17

1.1.2 Resultados 17

2. Microbiota en el tracto gastrointestinal 18

2.1 Relaciones metabólicas de la microbiota intestinal en la salud 22

2.2 Vías bacterianas para la producción de AGCC 25

2.3 Los AGCC en el metabolismo del hospedero 27

3. Relaciones metabólicas de la microbiota intestinal en las patologías 30

3.1 Caracterización de la microbiota en la obesidad 32

3.2 Caracterización de la microbiota en la diabetes mellitus 2 34

3.2.1 Vías de señalización y metabólicas relacionadas obesidad y DM2 36

3.3 Caracterización de la microbiota en patologías del eje intestino-cerebro 39

3.3.1 Vías asociadas al eje microbiota-intestino-cerebro 41

3.4 Caracterización de la microbiota en las EII 44

3.4.1 Influencia de los ácidos biliares en las EII 46

4. Tratamientos aplicados a diferentes patologías 48

4.1 Prebióticos 48

4.2 Probióticos 49

4.3 Simbióticos 50

4.4 Trasplante de materia fecal 51

5. Conclusiones y recomendaciones 52

6. Bibliografía 59

Lista de figuras

Figura 1.1. Publicaciones relacionadas con el estudio de la microbiota intestinal 14

Figura 1.2. Diagrama de resultados de reportes asociados a microbiota 17

Figura 2.1. Composición y abundancia de la microbiota. 18

Figura 2.2. Factores que influyen en el desarrollo de la microbiota intestinal 21

Figura 2.3. Estructura de la barrera intestinal 23

Figura 2.4. Rutas metabólicas para la formación de AGCC..... 27

Figura 2.5. Relaciones metabólicas en eubiosis con el hospedero..... 29

Figura 3.1. Relaciones metabólicas de la microbiota intestinal en disbiosis… 30

Figura 3.2. Regulación del almacenamiento de grasa en los adipocitos… 38

Figura 3.3. Mediadores relacionados con la microbiota, la obesidad y DM2..... 39

Figura 3.4. Vías de Señalización y Moléculas en el Eje-Intestino-Cerebro..... 43

Figura 3.5. Absorción de AB en la salud y en las EII 47

Lista de tablas

Tabla 2.1. Filos, familias, géneros y especies de la microbiota intestinal 20

Tabla 2.2. Bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) 24

Tabla 3.1. Bacterias obesogénicas y antiobesogénicas… 34

Tabla 3.2. Géneros y especies alterados negativamente en la DM2 36

Tabla 3.3. Moléculas de la microbiota que influyen en el sistema nervioso 41

Lista de Símbolos y abreviaturas

2′-FL: fucosilactosa

5-HT: 5-hidroxitriptamina

AB: los ácidos biliares

ACTH: adrenocorticotrópica

AGCC: ácidos grasos de cadena corta

AGCR: ácidos grasos de cadena ramificada

AhR: arilo receptor de hidrocarburos

ANGPTL4: proteína similar a la angiopoyetina 4

APOE ε4: gen apolipoproteína ε4

ARNr 16S: ARN ribosomal 16S

ASBT: transportador de ácidos biliares dependiente de sodio apical

Aβ: fibrillas amiloide-β

B1: tiamina

B2: riboflavina

B3: ácido nicotínico

B5: ácido pantoténico

B7: biotina

B9: ácido fólico

B12: cobalamina

CEI: células epiteliales intestinales

ChREBP: proteína de unión al elemento de respuesta de carbohidratos

ClpB: gen que codifica para la proteína caseinolítica peptidasa B

CU: colitis ulcerosa

DC: células dendríticas

DM2: diabetes mellitus tipo 2

EA: enfermedad de Alzheimer

EC: enfermedad de Crohn

EIC: eje Intestino-Cerebro

EII: enfermedades intestinales inflamatorias

EP: enfermedad de Parkinson

FNDC: factor neurotrófico derivado del cerebro

FOS: fructooligosacáridos

Fto: gen asociado a la obesidad

FXR: receptor X farnesoide nuclear

GABA: ácido γ-aminobutírico

GLP-1: péptido similar al glucagón

GLUT-4: proteína transportadora de glucosa 4

GOS: galactooligosacáridos

GPCR: receptor acoplado a proteínas G

HDAC: inhibidores de la histona desacetilasa

hNPC: células progenitoras neurales humanas

HPS: eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal

IEDC: las células dendríticas intraepiteliales

IEL: los linfocitos intraepiteliales

IFN-γ: interferón gamma

IgA: inmunoglobulina A secretora

IL1β: interleucina 1β

IL-6: interleucina 6

IL-8: interleucina 8

IL-18: interleucina 18

IL- 10: interleucina 10

LPL: lipoproteína lipasa

LPS: lipopolisacáridos

MC1R: receptor de melanocortina – 1

MECO-1: melanocortina 1

MUC2: mucina

NAFLD: hígado graso no alcohólico

p-tau: tau hiperfosforilada

α-syn: alfa-sinucleína

PAmb: péptidos antimicrobianos

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

PEP: fosfoenolpiruvato

PPARγ: receptor activado por proliferadores peroxisomales

RT-qPCR: PCR cuantitativa

SNC: sistema nervioso central

SNE: sistema nervioso entérico

SREBP-1: proteína de unión al elemento de respuesta de esteroles 1

T Regs: células T reguladoras

TG: tracto gastrointestinal

TGF-β: factor de crecimiento transformante beta

TGR5: el receptor 5 acoplado a proteína G de membrana Takeda

TLR2: receptor tipo toll 2

TLR: receptores similares a toll

TMF: trasplante de microbiota fecal

TNF-α: factor de necrosis tumoral

TαMCA: ácido tauro-α-muricólico

1.Introducción

El intestino humano presenta un gran número de microorganismos que brindan atributos genéticos y metabólicos, mediante un mecanismo en equilibrio dinámico y simbiótico, que promueven el estado fisiológico o de salud del hospedero (Bäckhed et al., 2005). Son recientes los trabajos dedicados a la comprensión de las relaciones establecidas por la microbiota intestinal y el hospedero. A partir del año 1995 hasta el 2022, Estados Unidos presenta grupos de investigación con el mayor número de estudios dedicados a la microbiota intestinal (93,7%), seguido de Francia (24,4%) y el Reino Unido (24,0%) (figura 1.1).

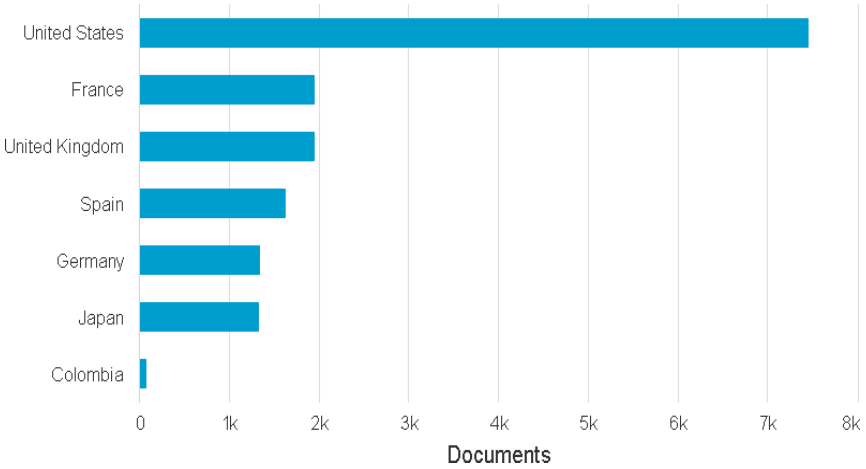


Figura 1.1. Principales países que reportan publicaciones relacionadas con el estudio de la microbiota intestinal. Gráfica construida a partir de las estadísticas reportadas por SCOPUS entre los años 1995 y 2022; también se incluyó a Colombia como parte del proceso comparativo.

Los estudios incluyen metodologías tradicionales de cultivo, de biología molecular y más recientemente la tecnología de secuenciación de nucleótidos de nueva generación. Los resultados de estas investigaciones han permitido ampliar el conocimiento frente a la caracterización y abundancia de las unidades taxonómicas en la microbiota intestinal. Se ha logrado establecer mecanismos moleculares característicos en los estados de eubiosis y disbiosis, que se reflejan en el mantenimiento de la salud o en el desarrollo de diferentes patologías, dadas las relaciones entre el hospedero y su microbiota intestinal (Thursby & Juge, 2017).

Dependiendo de la vía de nacimiento, el cuerpo del neonato es colonizado por diferentes especies de microorganismos, siendo la más diversa la proveniente del tracto gastrointestinal (TG). La alta diversidad bacteriana del TG, está representada en aproximadamente por 100 billones de bacterias, con 25 veces más genes que el descrito en el genoma humano (Martin-Gallausiaux et al., 2021). La comunidad de microorganismos presentes en el intestino se caracteriza por presentar especies pertenecientes a los filos *Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria, Verrucomicrobia y Tenericutes,* entre otros de menor abundancia. Esos filos interactúan con el hospedero a nivel metabólico, de respuesta inmune y activando varias vías de señalización. Una ruta importante es la producción de metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), entre ellos el acetato, propionato y butirato, provenientes de géneros como *Roseburia*, *Eubacterium*, *Bacteroides, Bifidobacterium, Succinatutens Coprococcus* y *Faecalibacterium,* que influyen positivamente en la salud del hospedero (Martin-Gallausiaux et al., 2021; Medvecky et al., 2018).

La microbiota intestinal influye en la salud y la enfermedad a través de diferentes vías reguladoras de carácter inmunitario y metabólico (Holmes et al., 2012). Puede influir al interactuar con los receptores similares a toll (TLR), entre ellos el TLR2 y el TLR4 que reconocen moléculas extrañas o perfiles moleculares asociados a patógenos, como son lipopolisacáridos y peptidoglicanos. A la unión receptor – ligando, le sigue la activación de la vía de señalización que lleva a la producción de citoquinas y quimioquinas, con el fin de proteger al hospedero (Brown et al., 2011). La microbiota comensal, fortalece la función del epitelio, cuando la acción de las células dendríticas permite la activación de los linfocitos T (de respuesta celular) y los linfocitos B (de respuesta humoral). Estos últimos,productores de anticuerpos, entre ellos la inmunoglobulina A secretora (IgA), proteína de defensa frente a infecciones, mediante la inhibición de la adhesión bacteriana en la mucosaintestinal (Pabst & Slack, 2020).

La pérdida del equilibrio dinámico entre las especies de la microbiota intestinal se reconoce como disbiosis y está asociada a diferentes enfermedades metabólicas entre ellas la obesidad y la diabetes; también con enfermedades inflamatorias intestinales (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), enfermedades neurodegenerativas (Parkinson y Alzheimer) y trastornos de la conducta (ansiedad y depresión) (Nicholson et al., 2012). Estudios en animales y en humanos indican que personas con obesidad y diabetes aumentaron su

déficit cognitivo al compartir situaciones patogénicas similares, entre ellas la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo, el aumento de iones metálicos circulantes y la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* (Fernández Real et al., 2019; Jumpertz et al., 2011). La disbiosis intestinal se relaciona con diferentes patologías neurológicas, dado el estado inflamatorio ocasionado por la presencia de lipopolisacáridos (LPS); su salida de al torrente sanguíneo se debe al aumento de la permeabilidad entre los enterocitos de las vellosidades intestinales (H. X. Wang & Wang, 2016). Las vías involucradas en la interacción entre la microbiota y el epitelio intestinal, se asocian a través del eje intestino – cerebro por la disponibilidad de triptófano, serotonina, quinurenina, AGCC y la activación de la barrera hematoencefálica, llevando a trastornos del sistema nervioso que influye en el estado de ánimo y en el comportamiento (Generoso et al., 2021; Mangiola et al., 2016).

En la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se presenta disbiosis caracterizada por una respuesta inmune aberrante en la mucosa del hospedero (Mentella et al., 2020). Personas con EII presentan lesiones de tipo ulcerativo y se ha reportado que hay perdida de la diversidad bacteriana comparada con personas sanas. Se ha descrito la reducción de géneros productores de butirato como *Faecalibacterium, Roseburia, Coprococcus, Lachnospira* y aumento de especies anaerobias facultativas como *Escherichia coli, Enterococcus faecalis, Proteus mirabillis y Serratia adorifera* resistentes al oxígeno, asociadas con la inflamación intestinal (Álvarez et al., 2021; Zhuang et al., 2021). El desarrollo de la secuenciación de nueva generación, ha permitido caracterizar las especies bacterianas contenidas en la microbiota intestinal. Ese proceso ha sido un paso importante en la elucidación de los mecanismos moleculares que relacionan a la microbiota con el hospedero, a nivel fisiológico, etapa que aún está en investigación (Yamashiro, 2018).

En esta revisión se planteó como objetivo establecer la caracterización de la microbiota intestinal en eubiosis, reconocer los biomarcadores asociados a un estado de disbiosis intestinal e identificar vías metabólicas relacionadas al desarrollo de patologías como la obesidad, la diabetes tipo 2 (DM2), enfermedades inflamatorias intestinales (EII) y enfermedades del sistema nervioso como la enfermedad de Parkinson, Alzheimer, ansiedad y depresión. También se revisaron posibles tratamientos provenientes de estudios a nivel molecular y bioquímico como los prebióticos, probióticos, simbióticos y trasplante de materia fecal (TMA) para la restauración de la eubiosis.

1.1 Metodología

1.1.1 Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas en plataformas como Scopus, Science Direct, Scielo, BaseSearch y PubMed; teniendo en cuenta los grupos de investigación dedicados al estudio delas relaciones entre la microbiota intestinal en salud y en diferentes patologías. Se consultaron enfermedades como la diabetes, la obesidad, enfermedades inflamatorias intestinales y asociadas al sistema nervioso, usando como palabras clave "gut microbiota human", "pathologies human gut microbiota", "disbiosis human gut microbiota", "healthy human gut microbiota", "diabetes gut microbiota human", "obesity gut microbiota human""IBD gut microbiota human", "gut-brain axis human".

1.1.2 Resultados

Teniendo en cuenta las palabras claves, se encontraron más de 4000 artículos dedicados al estudio de la microbiota intestinal. Se descartaron aquellos reportes redundantes y los que no hacen parte del objetivo del presente estudio; en PubMed se relacionaron alrededor de 845 publicaciones, en Google académico 429, en Scopus 248, en Science Direct 145, en Scielo 102 y Base Search 169 (figura 1.2).

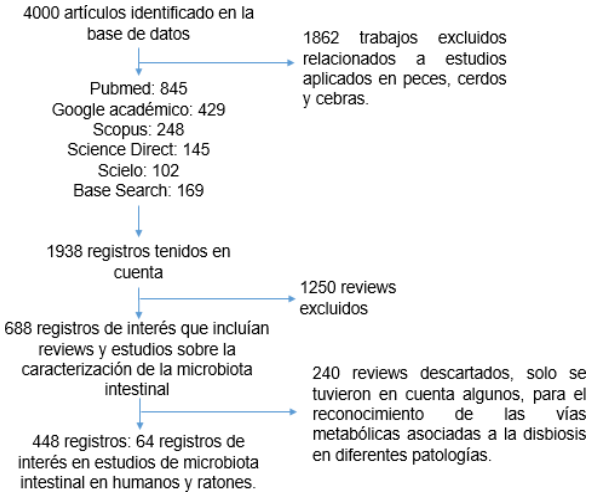


Figura 1.2. Diagrama de resultados de reportes asociados a microbiota.

2. Microbiota en el tracto gastrointestinal

El tracto gastrointestinal (TG) contiene una colección de aproximadamente 100 billones de microorganismos entre bacterias, virus, hongos y protozoos llamada microbiota intestinal, con un peso estimado de 2 Kg (Martin-Gallausiaux et al., 2021; Valdes et al., 2018). Los estudios centran su atención en las actividades metabólicas de las bacterias intestinales y las relaciones establecidas con la barrera intestinal en eubiosis y disbiosis. Las especies microbianas comensales, bacterias que se benefician del hospedero sin beneficiarlo o causarle daño, influyen en la función de la barrera intestinal (Blaak et al., 2020). Los bajos niveles de oxígeno favorecen la presencia de especies bacterianas anaeróbicas, que aumentan en diversidad y abundancia relativa a lo largo del tracto gastrointestinal. Los reportes indican que en el estómago y en el duodeno la microbiota bacteriana es del orden de 10^1-10^3 unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/ml), en el yeyuno e íleon es de 10^4 -10^7 UCF/ml y en el colon 10^{10} -10^{11} UCF/ml (figura 2.1) (Clarke et al., 2019)

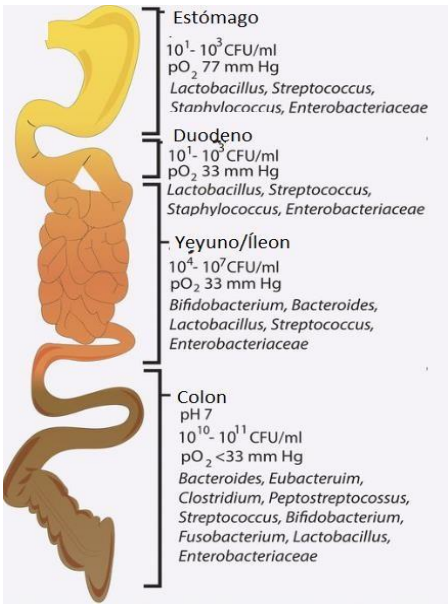


Figura 2.1. Composición y abundancia de la microbiota. Se muestra algunos de los géneros representativos a lo largo del tracto gastrointestinal. Modificado de (Clarke et al., 2019).

Con el fin de conocer las comunidades bacterianas residentes en el intestino, se han establecido nuevas tecnologías de secuenciación basados en la extracción del ADN

provenientes de las heces y la amplificación del gen que codifica para la subunidad 16S del ARN ribosomal (ARNr 16S) (Mizrahi-Man et al., 2013). Las secuencias del ARNr 16S amplificadas mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y secuenciadas a nivel metagenómico, han permitido la identificación de filos y/o cuantificación de los componentes de la microbiota intestinal con bajos porcentajes de error y en menor tiempo de ejecución (Nelson et al., 2010). Otras aplicaciones de la secuenciación de próxima generación, también se relacionan con la identificación de la genética asociada a enfermedades, trastornos congénitos y mejora en el diagnóstico de enfermedades genéticas (Abbasi & Masoumi, 2020).

Las plataformas de secuenciación de más reciente reporte en la literatura son 454 (pirosecuenciación) Life Sciencies, Ion Torrent Sequencing, Illumina y de tercera generación como Pacific Biosciences (Pac Bio), cada vez con producción de datos con menor tasas de error (Slatko et al., 2018). Para comparar las plataformas Ion Torrent Sequencing, Illumina y Pac Bio, se secuenció un conjunto de 4 genomas microbianos y secompararon los resultados obtenidos con el rendimiento de Illumina HiSeq, actual líder a nivel de secuenciación. Este estudio demostró, que Illumina sigue representando el menor porcentaje de error, sin embargo, la secuencia generada por las demás tecnologías demuestra una cobertura casi perfecta en genomas, con errores específicos (Jandhyala et al., 2015)

La clasificación y organización de la diversidad bacteriana sobre la base de su similitud mutua o relación evolutiva, se realiza en taxones clasificados en especie, género, familia, orden, clase y filo (Parks et al., 2018). Un estudio para obtener los puntos en común y las diferencias entre los microbiomas intestinales, a partir de metagenomas de individuos europeos, japoneses y estadounidenses, determinó que los filos más predominantes corresponden a *Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacterias* y otros encontrados en menor proporción como *Proteobacterias, Verrucomicrobia* y *otros* (Tabla 2.1) (Beltrán Martín, 2017). En el TG proximal presenta mayor abundancia relativa de *Firmicutes* como *Streptococcus*, *Veillonella* y *Gemella*, según un estudio que caracterizó la microbiota en múltiples sitios del TG, en 8 individuos sanos. El estómago y el duodeno presentaron niveles altos de *Bacteroidetes* como los de la familia *Prevotellaceae*. Las heces estaban enriquecidas en *Blautia, Ruminococcaceae Faecalibacterium*, *Enterobactericaeae* y empobrecidas en *Bacteroidetes* (Seekatz et al., 2019).

Tabla 2.1. Filos, familias géneros y especies presentes en la microbiota intestinal

Filo	Familia	Género	Especies conocidas
Firmicutes +	*Clostridiaceae*	▪*Clostridium (C)*	*Clostridium difficile*
	Ruminococcaceae	▪*Ruminococo*	*Ruminococo albus, Ruminococo callidus y Ruminococo bromii*
		◉*Faecalibacterium*	*Faecalibacterium prausnitzii*
	Eubacteriaceae	▪*Eubacterium*	*Eubacterium hallii, Eubacterium rectale.*
	Lactobaciláceas	□*Lactobacillus*	*Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus lactis*
	Estreptococos	□*Estreptococo*	*Estreptococo bovis*
		▪*Enterococo*	◉ *Enterococo faecalis, Enterococo faecium*
	Erysiphelotrichaceae	▪*Catenibacterium*	*Catenibacterium mitsuokai*
	Selenomonadaceae	⌬*Coprobacillus*	*Coprobacillus cateniforme*
		Megamonas	*Megamonas funiformis*
	Veillonellaceae	⌬*Megasphaera*	*Megasphaera cerevisiae*
		▪*Veillonella*	*Veillonella dispar*
Bacteroidetes --	*Bacteroidaceae*	▪*Bacteroides*	*Bacteroides thetaiotaomicron*
	Coriobacteriaceae	▪*Collinsella*	*Collinsella intestinalis*
	Atopobiaceae	▪*Slackia*	*Slackia equolifaciens, Slackia isoflavoniconvertens*
	Eggerthellaceae	▪*Eggerthella*	*Eggerthella lenta, Eggerthella sinensis*
Actinobacteria +	*Bifidobacteriaceae*	▪*Bifidobacteria*	*Bifidobacteria animalis, Bifidobacteria lactis*
Verrucomicrobia --	*Akkermansiaceae*	*Akkermansia*	*Akkermansia muciniphila*
Proteobacterias --	*Enterobacterias*	□*Escherichia*	*Escherichia coli*
		□*Shigela*	*Shigela dysenteriae*
	Succinivibrionaceae	▪*Anaerobiospirillum*	*Anaerobiospirillum succiniciproducens, Anaerobiospirillum thomasii*

Los símbolos discriminan características en las bacterias como ▪Anaerobios, ◉Anaerobios comensales, □ Anaerobios facultativos, ⌬Anaerobios obligados, -- Gram negativas, +Gram positivas (Cornejo-Pareja et al., 2019; Mitev & Taleski, 2019).

Después del nacimiento, el tracto gastrointestinal fetal estéril se coloniza por la exposición a una gran variedad de microorganismos, dependiendo del tipo de parto y de factores ambientales como la dieta, la edad y posible tratamiento con fármacos, entre ellos antibióticos (Adlerberth & Wold, 2009; Marques et al., 2010). La figura 2.2 muestra diferentes factores que influyen en el desarrollo de la microbiota intestinal desde el nacimiento, se incluye otras variables como la edad, la dieta, la genética y el estado de salud.

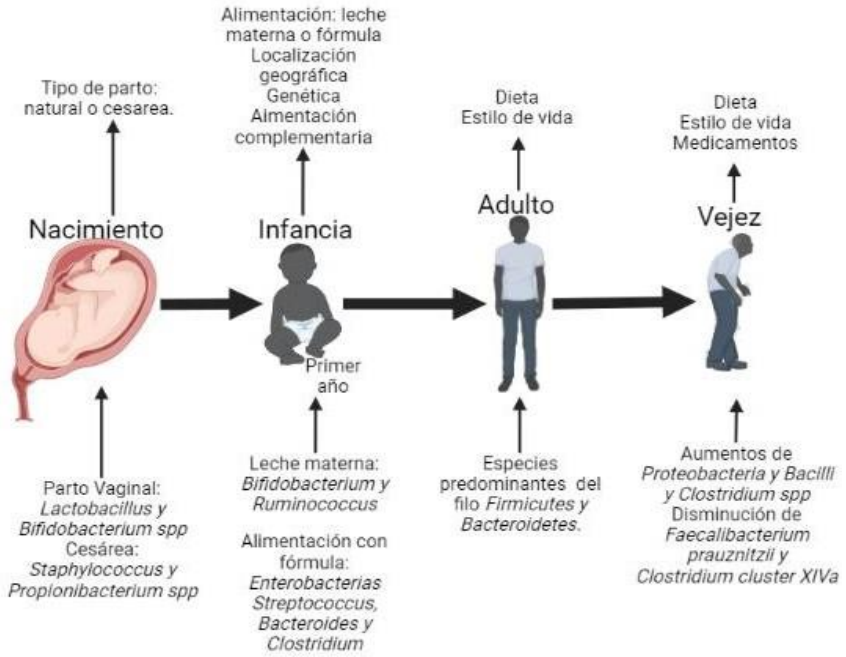


Figura 2.2. Factores que influyen en el desarrollo de la microbiota intestinal (Rodríguez et al., 2015).

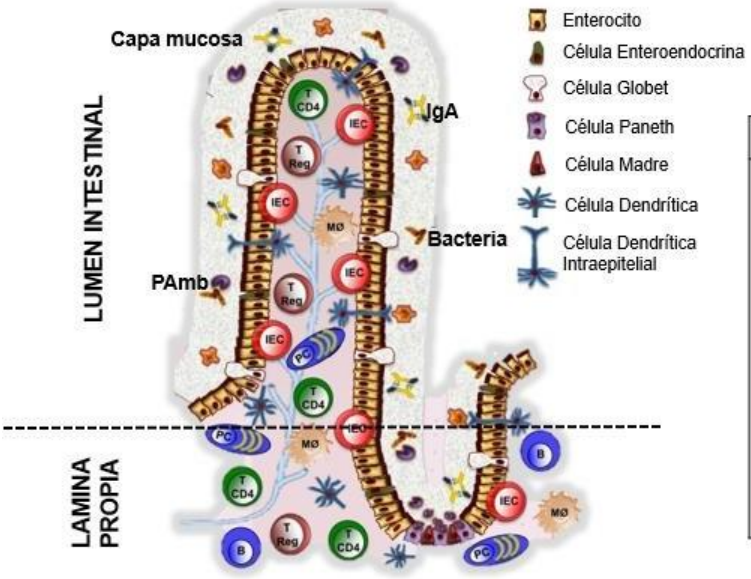
Se ha descrito que, en el parto normal, se tienen comunidades bacterianas similares a las que se encuentran en la microbiota vaginal de la madre, como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium spp* y en el caso del nacimiento por cesárea se presenta una microbiota característica en *Enterobacterias*, *Bacteroides* y *Clostridium* (Martin et al., 2016). Un estudio aplicado a 1035 muestras fecales de niños sanos, determino que la alimentación en los neonatos amamantados está dominada por *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* con abundancias bajas *Clostridium*, *Bacteroides fragilis* y el género *Lactobacillus*, comparados con los alimentados mediante fórmula (Mancabelli et al., 2020). Los lactantes alimentados con fórmula presentan una microbiota con predominancia de los géneros *Streptococcus*, *Bacteroides* y *Clostridium*, sin embargo, su composición cambia con la introducción de alimentos sólidos haciéndose más compleja y estable a los 2 o 3 años de edad (Mancabelli et al., 2020). Los primeros tres años de vida representan el período de modulación de la microbiota para el mantenimiento de la salud, mejorar el crecimiento y el desarrollo infantil (Rodríguez et al., 2015). La estabilidad de la microbiota, similar a la del adulto, se caracteriza por presentar especies predominantes y pertenecientes al filo *Firmicutes y Bacteroidetes*, con algunas variaciones en la tercera edad (aumento de *Proteobacteri*a,

Bacilli y *Clostridium sp,* disminución de *Faecalibacterium prauznitzii* y *Clostridium cluster XIV*) (figura 2.2) (Mccartney et al., 1996).

2.1 Relaciones metabólicas de la microbiota intestinal en la salud

La barrera intestinal influye en la absorción de nutrientes esenciales, en la respuesta inmunitaria y en la prevención de la translocación de moléculas y bacterias patógenas, en la figura 2.3 se esquematiza la estructura del epitelio intestinal y sus diferentes componentes celulares y moleculares. Una dieta saludable y equilibrada, alta en fibra vegetal y baja en grasa de origen animal y carbohidratos promueve que la microbiota fermente oligosacáridos finales para la producción de metabolitos que estimulan la función de la barrera intestinal (Blaak et al., 2020).

La microbiota favorece la proliferación de células epiteliales, la producción de AGCC y la degradación de nutrientes complejos, para la obtención de aminoácidos esenciales y vitaminas (Ouellette, 2011; Yan et al., 2013). Un estudio que evaluó los genomas de 256 bacterias intestinales humanas determinó la producción del 40-65% de vitaminas del complejo B en sus rutas biosintéticas. Este análisis sugirió que las bacterias del intestino humano productoras de vitamina B, podían establecer intercambios con otras para su supervivencia (Magnúsdóttir et al., 2015). Se ha reportado que los géneros como *Bifidobacterias* y *Lactobacilos* consumidos en la dieta, son productores de vitaminas del complejo B, entre ellas, el ácido fólico (B9), la riboflavina (B2), la biotina (B7), la cobalamina (B12), ácido nicotínico (B3), ácido pantoténico (B5) y tiamina (B1) (LeBlanc et al., 2013). La especie *E coli* se ha asociado a la producción de vitamina K, de características liposoluble (Yoshii et al., 2019).



Epitelio intestinal	Lámina propia	Capa de moco
Contiene (i) las células madre, (ii) células de Paneth (síntesis de péptidos antimicrobianos), (iii) enterocitos absorbentes, (iv) células caliciformes (productoras de moco) y (v) las células enteroendocrinas.	se encuentran las células dendríticas (DC), las células dendríticas intraepiteliales (IEDC), los macrófagos, los linfocitos intraepiteliales (IEL), las células T reguladoras (T Regs), los linfocitos T CD4, los linfocitos B y las células plasmáticas.	Ayuda en el paso de los nutrientes, protege las células epiteliales de enzimas digestivas y previene la translocación de bacterias a la lámina propia, por los péptidos antimicrobianos (PAmb) e inmunoglobulina A secretora (IgA). Adaptada de

Figura 2.3. Estructura de la barrera intestinal. Adaptada de (De Santis et al., 2015; Vancamelbeke & Vermeire, 2017)

Las bacterias del colon digieren y fermentan las fibras dietéticas con producción AGCC como acetato (asociado con la reducción de hiperglucemia), propionato (actúa como molécula de saciedad) y butirato (con efectos protectores para el intestino) (Sakakibara etal., 2006). En estudios de sobrenadantes libres de células de 79 comensales intestinales de diferentes filos, aislados de donantes humanos sanos, se demostró que los AGCC participan en la regulación de procesos como la expresión génica. El butirato y propionatoinfluyen en la expresión génica, al actuar como inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) (Yuille et al., 2018). Estudios en la tasa de crecimiento de las células progenitorasneurales humanas (hNPC), se descubrió que los niveles fisiológicamente relevantes de AGCC, aumentan la tasa de crecimiento de hNPC, demostrando su efecto proliferador (Yang et al., 2020). En un estudio de dos especies (*Propionibacterium acidipropionici* y *Propionibacterium freudenreichii*) que pueden sobrevivir en el intestino humano, sedemostró el papel de los AGCC en la apoptosis, al actuar sobre dos líneas celulares de carcinoma colorrectal humano. El propionato y el acetato se identificaron como losprincipales componentes citotóxicos secretados por las bacterias y los sobrenadantes de cultivos bacterianos, indujeron también a una pérdida del potencial transmembranamitocondrial de las células tumorales (Jan et al., 2002).

El acetato es producido por la mayoría de las bacterias anaeróbicas; el propionato y el butirato, son producidos por diferentes bacterias a través de distintas vías moleculares (Louis & Flint, 2009). A partir de muestras fecales de 5 personas, los productos de PCR amplificados y secuenciados (sistema capilar Beckman), identificaron a *Eubacterium rectale* y *E. hallii*, como productoras butirato (Duncan et al., 2004). El butirato es fuente de energía para los colonocitos, atenúa la translocación bacteriana y mejora la barrera intestinal (Louis & Flint, 2017). En la caracterización de los efectos de la microbiota en el epitelio de ratones, explora la respuesta transcripcional al exponerlos a productos como propionato generados por *Akkermansia muciniphila* y se observó su influencia en el metabolismo lipídico, al afectar genes relacionados (Lukovac et al., 2014). *Akkermansia muciniphila* produce propionato que se absorbe en el hígado activando la gluconeogénesis y el acetato se libera en los tejidos periféricos (muscular) para modular el metabolismo de la glucosa (Cummings et al., 1996; Guarner & Malagelada, 2003; Thursby & Juge, 2017).

Tabla 2.2. Bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta (AGCC).

AGCC	Vías/Reacciones	Productores
Acetato	Vía del piruvato acetil-CoA	*Akkermansia mucinophila, Bacteroides spp., Bifidobacterium spp., Prevotella spp., Ruminococcus spp.*
	Ruta Wood-Ljungdahl	*Blautia hidrogenotrópica, Clostridium spp., Streptococcus spp.*
Propionato	Ruta del succinato	*Bacteroides spp., Phascolarctobacterium succinatutens, Dialister spp., Veillonella spp*
	Ruta del acrilato	*Megasphaera elsdenii, Coprococcus catus*
	Vía del propanodiol	*Salmonella spp., Roseburia inulinivorans, Ruminococcus obeum*
Butirato	Ruta fosfotransbutirilasa/ butirato quinasa	*Coprococcus comes, Coprococcus eutactus*
	Ruta de la butirilCoA:acetato coatransferasa	*Anaerostipes spp., Coprococcus catus, Eubacterium rectale, Eubacterium hallii, Faecalibacterium prausnitzii, Roseburia spp.*

Adaptado de (Koh et al., 2016).

Los avances en la identificación de bacterias productoras de butirato, se indica que están presentes en clases del filo *Firmicutes* (Aminov et al., 2006). En un estudio para establecer el análisis filogenético de 19 cepas del intestino humano, proveniente de voluntarios sanos se identificó a *Eubacterium rectale y Roseburia spp* como productoras de butirato (Aminov et al., 2006). En una sucesión de tres dietas diferentes, se demostró que estas bacterias muestran bajas abundancias en voluntarios humanos con dieta alta en proteínas y baja en carbohidratos correlacionándose de forma negativa frente a la producción de butirato

(Duncan et al., 2007). *Faecalibacterium prausnitzii* produce butirato a través de butiril-CoA:acetato CoA-transferasa a partir del consumo de acetato y puede estimular su crecimiento en presencia de riboflavina y compuestos reducidos como la cisteína o el glutatión (Louis & Flint, 2017). El butirato se forma a partir de dos moléculas de acetil-CoA, mediante dos tipos de reacciones, se libera el butirato por la acción de la enzima butiril-CoA (Den Besten et al., 2013).

Para la formación del propionato se presentan tres vías a nivel bioquímico, del *(i)* succinato, *(ii)* acrilato y *(iii)* propanotriol. La ruta del succinato se presenta en *Bacteroidetes* y algunas bacterias del filo *Firmicutes*. La vía del acrilato a partir de lactato se limitada a pocos géneros del filo Firmicutes incluyendo *Megasphaera* spp. (*Veillonellaceae*), *Coprococcus catus* y *Clostridium lactatifermentans*. La ruta del propanotriol que actúa a partir de sustratos desoxiazúcar (fucosa, ramnosa), se identifica en *Proteobacterium*, *Salmonella Typhimurium*, *Blautia* spp., *Ruminococcus obeum* y *Roseburia inulinivorans* (Reichardt et al., 2014; Scott et al., 2006). La producción de acetato puede ocurrir a través de la acetil-coenzima o a través de la vía de Wood-Ljungdahl, por la cual bacterias acetógenas y metanógenas usan hidrogeno como donante de electrones y CO_2 como aceptor de electrones en la producción de acetil CoA (Ragsdale & Pierce, 2008).

El acetato producido por la mayoría de las especies de microbiota intestinal alcanza los niveles más altos en el colon en comparación con otros AGCC (Blaak et al., 2020). Cuando las fibras fermentables son escasas, las bacterias se adaptan a fuentes de origen proteico como los aminoácidos de las proteínas dietéticas o endógenas y las grasas dietéticas (Macfarlane & Macfarlane, 2003). La fermentación de proteínas en su mayoría da lugar a ácidos grasos de cadena ramificada (AGCR) como el isobutirato, el 2-metilbutirato y el isovalerato, que se originan de aminoácidos de cadena ramificada (valina, isoleucina y leucina) (Louis & Flint, 2017).

2.2 Vías bacterianas para la producción de AGCC

Las principales rutas bacterianas para hidrolizar los polisacaridos no digeribles en oligosacáridos y luego en monosacáridos, son la vía de Embden-Meyerhof-Parnas (tipo de glucolisis), y la ruta de pentosa-fosfato (ruta alternativa en la oxidación de la glucosa) (Den

Besten et al., 2013). En estas reacciones metabólicas se convierten los monosacáridos en fosfoenolpiruvato (PEP) y éste se convierte en productos de fermentación como los ácidos orgánicos o alcoholes (Miller & Wolin, 1996). La carboxilación de PEP produce oxaloacetato, que es reducido hasta fumarato y éste acepta electrones del NADH mediantelas enzimas NADH deshidrogenasa y fumarato reductasa (Venema, 2010). El propionato se puede producir a través de tres vías, (*i*) la del succinato, obtenido mediante la acción de la fumarato reductasa y el intermediario metilmalonato, que escinde en propionato y CO_2; (*ii*) por reducción de lactato a través de la vía del acrilato, reduciendo NADH y (*iii*) por medio de la vía del propanodiol, a partir de fucosa y ramnosa (Hetzel et al., 2003).

Las bacterias intestinales pueden producir acetato directamente a partir de acetil-CoA o a través de la ruta de Wood-Ljungdahl. El piruvato se convierte en acetil-CoA, con la formación de H_2 y CO_2, y por hidrolisis se obtiene acetato y en la Via de Wood-Ljungdah el CO_2 es reducido a CO (precursor del grupo carbonilo de acetil-CoA) por la enzima CO-deshidrogenasa para combinarlo con un grupo metilo mediante la acetil-CoA sintasa, para formar acetil-CoA (Ragsdale & Pierce, 2008). Finalmente, el acetil-CoA puede transformarse en acetato por acción de las enzimas fosfotransacetilasa y acetato quinasa (Drake et al., 1981; Schaupp & Ljungdahl, 1974). El H_2 molecular que se produce durante la formación de acetato debe ser utilizado por otras bacterias del intestino para evitar su acumulación, de lo contrario, inhibiría la capacidad de los fermentadores primarios para oxidar el NADH (Den Besten et al., 2013).

Por medio de la vía clásica fosfotransbutirilasa y butiratoquinasa, se obtiene butirato a partir de dos moléculas de acetil-CoA que se reduce a butiril-CoA (Louis et al., 2004). Butiril-CoA también se puede transformar en butirato por la ruta butiril-CoA:acetato CoA-transferasa (Duncan et al., 2002). Se cataliza la formación de acetoacetil-CoA y éste se reduce a beta hidroxibutiril CoA por acción de la enzima beta hidroxibutiril deshidrogenasa (Duncan et al., 2004). La crotonasa cataliza la formación del crotonyl CoA que se reduce a butirilCoA por acción de la enzima butirilCoA deshidrogenasa; la fosfotransbutirilasa forma el butiril fosfato y finalmente la enzima butirato quinasa cataliza la formación del butirato liberandoATP (Vital et al., 2014). Algunas bacterias, en el intestino, usan lactato y acetato para formar butirato y de esta forma prevenir la acumulación de esos metabolitos, lo que permite estabilizar el ambiente intestinal (figura 2.4) (Koh et al., 2016).

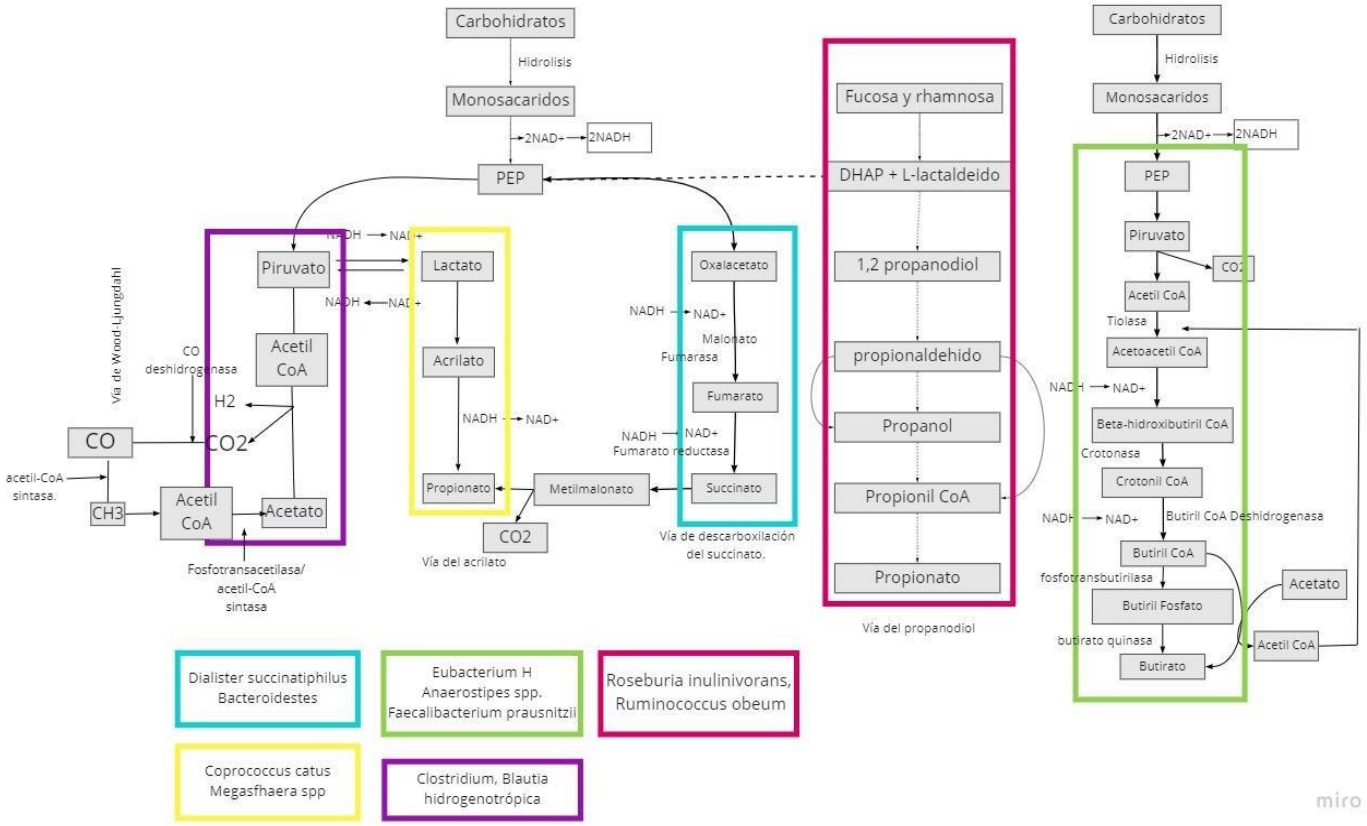


Figura 2.4. Rutas metabólicas para la formación de AGCC. Las bacterias en el cuadro verde son formadoras de butirato. Las bacterias de los cuadros amarillo, azul y fucsia son formadoras de propionato mediante la vía del acrilato, descarboxilación del succinato y el propanodiol. Las bacterias del cuadro morado son formadoras de acetato mediante la vía de Wood-Ljungdahl. Adaptada de Den Besten et al., 2013; Vital et al., 2014.

2.3 Los AGCC en el metabolismo del hospedero

Los AGCC actúan en el metabolismo del hospedero al reconocer receptores acoplados a proteínas G (GPCR) presentes en las células del epitelio intestinal (Fan & Pedersen, 2021). En investigaciones para examinar los efectos de la administración de AGCC en ratones,se demostró que el butirato y el propionato son antiobesogénicos, al estimular hormonas anorexígenas y leptina que protegen contra la obesidad y la resistencia a la insulina (Lin et al., 2012). Según estudios de tratamiento con butirato a cultivos celulares se identificó que

este regula las respuestas de las células T, al interactuar con las células epiteliales intestinales. Además, influye en la producción del factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) e interleucina 10 (IL- 10) con actividad antiinflamatoria (Xu et al., 2018). En el análisis sobre la expansión simbiótica de la familia *Enterobacteriaceae*, aplicado en ratones, se determinó que el butirato activa la señalización del receptor activado por proliferadores peroxisomales (PPARγ) limitando la disponibilidad de oxígeno, al impulsarel metabolismo energético de los colonocitos hacia la β-oxidación (Byndloss et al., 2017).

Un estudio aleatorizado y controlado con placebo aplicado a 20 hombres sanos y también realizado en ratas, se determinó que el acetato y el propionato al unirse a proteínas acopladas a G (GPCR-41 y GPCR-43), permiten la producción de péptido similar al glucagón (GLP-1) y péptido YY (PYY). Estas hormonas contribuyen a un mayor gasto energético, menor ingesta de alimentos, mejora del metabolismo de la glucosa y regulaciónde la insulina (Batterham et al., 2002; Flint et al., 2000). En evaluaciones sobre los efectosde tres cepas (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus helveticus* y *Lactobacillus plantarum*) probadas en ratones C57BL/6J, se demostró la acción de los AGCC en la regulación de la función de la barrera intestinal al inducir la producción de interleucina 18 (IL-18), mucina (MUC2) y péptidos antimicrobianos. Se redujo la permeabilidad intestinal al mejorar las uniones entre las células epiteliales (Shi et al., 2021).

Se ha reportado que la expresión génica de toxinas, citoquinas inflamatorias y antiinflamatorias, mediante análisis de transcripción inversa por PCR cuantitativa (RT-qPCR), se determinó la importancia de los AGCC en la migración de neutrófilos al sitio de inflamación, para potenciar la fagocitosis. Los AGCC activan la función de los macrófagos por activación de receptores GPCR-41 para suprimir la producción de citoquinas proinflamatorias como interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8) e interleucina 1β (IL1β) y el factor de necrosis tumoral (TNF-α) (Nakkarach et al., 2021). El efecto tóxico de las especies reactivas de oxígeno (ROS) puede ser inhibido por los AGCC al actuar como moléculas de señalización, que bloquean citoquinas proinflamatorias como interferón gamma (IFN-γ), citoquinas asociadas con la respuesta inflamatoria y el desarrollo de enfermedades intestinales crónicas (Dam et al., 2019).

Otros metabolitos como el indol y sus derivados se unen al receptor de hidrocarburos de arilo (AhR), donde el ácido indol propiónico está relacionado con una mejor secreción de

la insulina y disminución del riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (Chimerel et al., 2014). Se ha reportado que los compuestos bacterianos intestinales favorecen la secreción de hormonas; *Escherichia coli* expresa ClpB (gen que codifica para la proteína caseinolítica peptidasa B) que estimula la liberación de GLP-1 y PYY, esas hormonas inducen saciedad y mejoran el tránsito intestinal en ratones inmunizados con ClpB (Tennoune et al., 2014). El péptido similar a melanocortina 1 de *E. coli* (MECO-1), análogo estructural y funcional de la hormona estimulante de los melanocitos α (encargada de estimular la producción de melanocitos) y la adrenocorticotropina, (controla la liberación de hormonas corticosteroideas) actúa a través del receptor de melanocortina – 1 (MC1R) e inhibe la liberación de citoquinas proinflamatorias (Qiang et al., 2017).

Estudios en ratones obesos y diabéticos demuestran que Amuc_1100, una proteína que se expresa en la membrana externa de *Akkermansia muciniphila*, mejora la barrera intestinal con un aumento de células caliciformes (células que segregan moco) a través del receptor tipo toll 2 (TLR2) y recupera el efecto beneficioso de la bacteria en el metabolismo energético y sensibilidad a la insulina (figura 2.5) (Plovier et al., 2017).

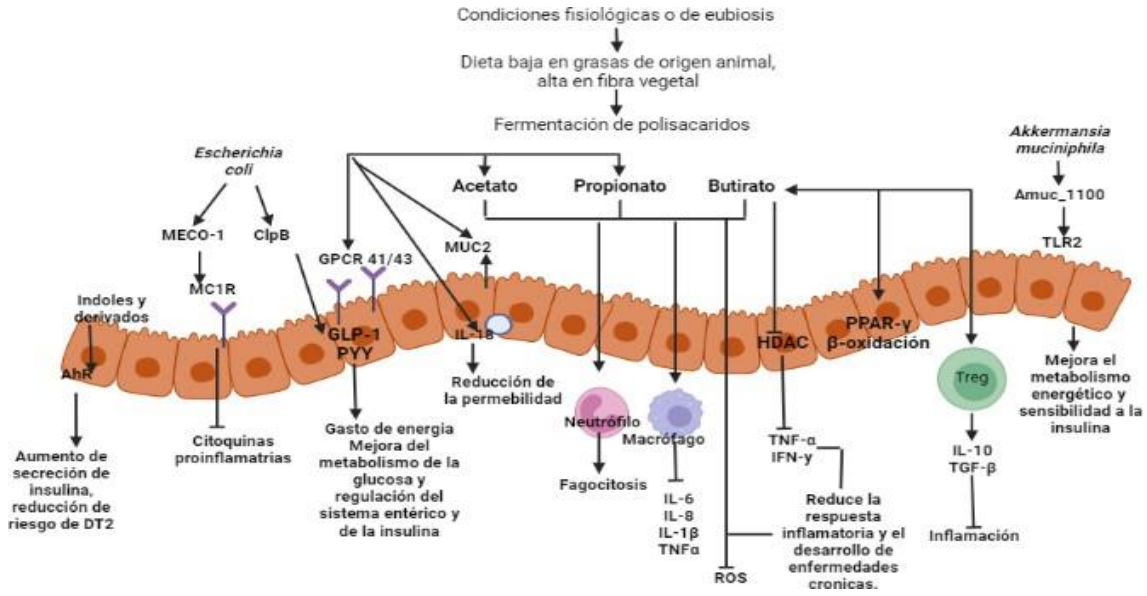


Figura 2.5. Relaciones metabólicas de la microbiota intestinal en eubiosis con el hospedero. Adaptado de Dam et al., 2019; Fan & Pedersen, 2020; Śliżewska et al., 2020.

3. Relaciones metabólicas de la microbiota intestinal en las patologías

El desequilibrio de la microbiota intestinal se desarrolla por una dieta rica en carbohidratos, grasas de origen animal y bebidas alcohólicas, además de tabaquismo, y defecación poco frecuente que puede llevar a la permeabilidad de la mucosa, inflamación intestinal y baja producción de AGCC (Macfarlane & Macfarlane, 2006). La disbiosis en la microbiota se relaciona con un tránsito colónico prolongado, aumentando la proteólisis microbiana con producción ácidos grasos de cadena ramificada (asociados con resistencia a la insulina), trimetilamina, otros ácidos orgánicos, gases (H_2S, H_2 y CO_2), fenoles, aminas y amoniaco que conlleva al aumento del pH luminal (Amar et al., 2011; Morrow et al., 2010). En estado de disbiosis, la barrera intestinal disminuye su capa mucosa hidratada y lubricada que actúa como barrera física y química contra microorganismos invasores y sustancias tóxicas(figura 3.1) (Odenwald & Turner, 2013).

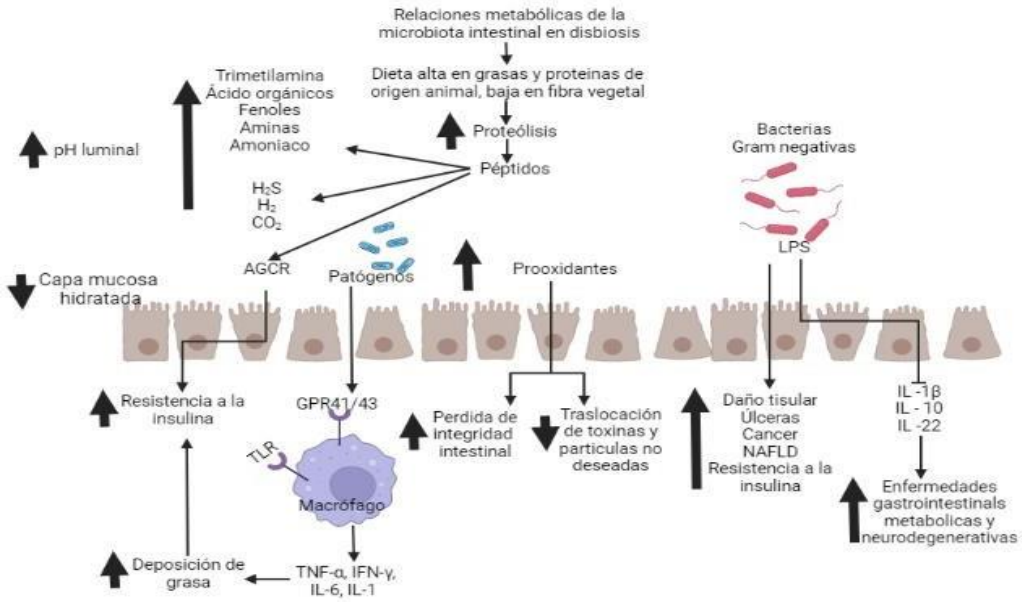


Figura 3.1. Relaciones metabólicas de la microbiota intestinal en disbiosis. Adaptado de De Mello et al., 2017.

La entrada de prooxidantes afloja las uniones estrechas de los células intestinales, produciendo pérdida de la integridad tisular y permitiendo la translocación de toxinas y partículas no deseadas a través de la barrera intestinal (Fasano, 2012); proceso demostrado en la búsqueda de factores inflamatorios en la obesidad y diabetes (P. D. Cani, Amar, et al., 2007). Los lipopolisacaridos (LPS), componente principal de la pared celular de las bacterias Gram negativas, se asocian al aumento de peso, resistencia a la insulina, inflamación del tejido adiposo y mayor permeabilidad intestinal dada la baja expresión de proteínas de unión estrecha zonula occludens-1 y ocludina (P. D. Cani, Amar, et al., 2007). Un estudio de respuesta innata del sistema inmunológico en el tejido adiposo humano en obesidad y DM2, identificó que los LPS reconocen el receptor TLR4 con ayuda de CD14 llevando a la agregación de macrófagos y a la activación de la vía inflamatoria (Creely et al., 2007). Como respuesta, se produce altos niveles de factores inflamatorios como TNF*γ*, IL-1*β*, IL-6 y TNF*α*, (Creely et al., 2007).También están implicados en la reducción de citoquinas antiinflamatorias (IL -1β, IL - 10, IL -22), aumento de estrés oxidativo que agrava el daño tisular, con la aparición de úlceras, cáncer, hígado graso no alcohólico (NAFLD), desarrollo de enfermedades gastrointestinales, metabólicas y neurodegenerativas (Gareau et al., 2008; Houser & Tansey, 2017; Odenwald & Turner, 2013).

El tejido adiposo es considerado un órgano endocrino enormemente activo, que secreta hormonas (adiponectina, leptina, resistina) y citocinas (como TNF-α e IL-6) que influyen en la regulación del metabolismo energético, de la glucosa y los lípidos, además tiene acción en órganos como el cerebro y el hígado (Jaganathan et al., 2018). Se ha reportado que en mujeres obesas, con niveles altos de TNF-α, se afecta negativamente los niveles proteicos de la hormona adiponectina, que es producida por el tejido adiposo (Oróstica et al., 2018). La adiponectina está implicada en la estimulación de la oxidación de ácidos grasos y la regulación de la señalización de la proteína transportadora de glucosa 4 (GLUT-4) (Oróstica et al., 2018). Se ha demostrado que el aumento en la producción y secreción dela citoquina IL-6 por las células adiposas subcutáneas, participa en el estado de resistenciaa la insulina observado en la obesidad humana, según estudio aplicado a 24 voluntarios (Bastard et al., 2002).

La microbiota intestinal y el cerebro también interactúan a través del sistema inmunitario sistémico mediante la circulación de citoquinas (Hsiao et al., 2013). En condición de permeabilidad de la barrera intestinal, aumenta el nivel de citoquinas proinflamatorias que impactan en la barrera hematoencefálica (BHE). La consecuencia negativa de

permeabilidad en la BHE, permite la translocación de productos bacterianos al cerebro, debido a la reducción de la expresión de proteínas de unión estrecha como ocludina y claudina 5 (Braniste et al., 2014). Las células inmunitarias en el cerebro pueden producir citoquinas o quimiocinas para acceder al SNC directamente o por la permeabilidad de la BHE, provocando efectos nocivos para el desarrollo de enfermedades neuropsiquiátricas, como la enfermedad de Alzheimer (EA) y enfermedad de Parkinson (EP) y trastornos de la conducta como la depresión, la ansiedad y el trastorno del espectro autista (TEA) (Fülling et al., 2019a)

3.1 Caracterización de la microbiota en la obesidad

La obesidad es un trastorno metabólico causado por factores genéticos y ambientales, que además de manifestar cambios en la apariencia, se asocia a alteraciones del metabolismo de los lípidos, de la glucosa, se presenta inflamación crónica, estrés oxidativo, riesgo a enfermedades cardiovasculares, diabetes y cáncer (B. N. Liu et al., 2021; Saltiel & Olefsky, 2017). El metabolismo de algunas bacterias, influye en el aumento del depósito de grasa y mayor recolección de energía de la dieta. Esto se descubrió según estudios delmicrobioma mediante pirosecuenciación, aplicado en ratones y voluntarios humanosobesos y delgados que revelaron el aumento de *Firmicutes* y la reducción de *Bacteroidetes*en la patología de la obesidad (Turnbaugh et al., 2006). Un estudio de balance energéticoaplicado a 21 voluntarios hombres obesos y delgados, caracterizó los cambios de la microbiota intestinal durante la dieta (Jumpertz et al., 2011). Se demostró que una carga de nutrientes alterada, induce cambios rápidos en la composición bacteriana aumentando el filo *Firmicutes* y disminuyendo la abundancia de los *Bacteroidetes,* desproporción que está asociada a mayor almacenamiento lipídico (Jumpertz et al., 2011).

Los resultados obtenidos a nivel de género y especies indican que estos no juegan el mismo papel dentro de un filo (Moreno-Indias et al., 2014). En análisis de la microbiota intestinal asociada a la obesidad en heces de 68 obesos, dirigieron los resultados hacia una microbiota intestinal en la obesidad humana enriquecida en *Lactobacillus reuteri*, empobrecida en *L. casei/paracasei y L. plantarum,* en *Bifidobacterium animalis, Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve* y *Methanobrevibacter smithii* (Million et al., 2012). En un estudio aplicado a 21 personas obesas, con el objetivo de caracterizar la microbiota intestinal, se determinó una mayor relación de F/B y dominios de géneros como

Megamonas y *Fusobacterium.* Se determinó *las especies Dialister succinatiphilus y Prevotella copri,* como posibles biomarcadores para predecir la obesidad (Zhang et al., 2021). Se ha informado que la familia *Prevotellaceae* se compone de bacterias productoras de succinato que conduce a la acumulación de grasa, al unirse al receptor cognado succinato receptor 1 (Sncr1) (McCreath et al., 2015). *Megamonas* asociado positivamente la obesidad, fermenta la glucosa en ácido acético y propiónico, que sirve como sustrato para la lipogénesis y la formación de colesterol (Kieler et al., 2017). A nivel de especie, *Megamonas funiformis*, *Prevotella copri* y *Fusobacterium mortiferum* aumentaron su abundancia en personas con obesidad mientras géneros como *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium* y *Ruminococcus* disminuyeron su abundancia (Duan et al., 2021).

Estudios de asociación de la microbiota intestinal con la salud metabólica en 386 adultos con y sin obesidad, encontró abundancias de *Prevotella, Blautia*, *Bacteroides* y *Escherichia/Shigella* a nivel de género como contribuyentes a la obesidad (Zhong et al., 2020). En un proyecto de caracterización de microbiota, mediante secuenciación Illumina y que incluyó 4781 personas, se determinó que nivel de familia, *Christensenellaceae* se correlacionó negativamente con características patológicas como la obesidad, la hipertrigliceridemia y el IMC. A medida que su abundancia aumentaba se enriquecían también taxones bacterianos representados por *Oscillospira, Rikenellaceae y Akkermansia* (X. Li et al., 2020). Un estudio aplicado a 126 pacientes con obesidad mórbida, analizados después de someterse a gastrectomía en manga laparoscópica, determinó la reducción de IL-1β, IL-6, IFNγ, insulina, glucagón, *Prevotella Bacteroides fragilis* y *Firmicutes spp,* y aumento en la abundancia de *Akkermansia muciniphila, Roseburia spp. y Bifidobacterium spp* (Tabasi et al., 2021).

Un estudio que involucró 20 personas con obesidad, para determinar los biomarcadores en trastornos cardiometabólicos, encontró aumento de géneros como *Prevotella* y disminución de *Faecalibacterium* (Gózd-Barszczewska et al., 2017). En la caracterización de la microbiota del colon aplicada en adolescentes obesos, se determinó la reducción de *Bifidobacterium* y aumento en la densidad de *Escherichia coli* y *enterobacterias* potencialmente patógenas (Romanitsa et al., 2021). El dolor abdominal se relacionó con la presencia de *enterobacterias* y *E. coli* con propiedades enzimáticas alteradas y los movimientos intestinales raros, se asociaron con abundancias de *Enterococcus spp*., bacterias de *Enterobacteriaceae* oportunistas y *Clostridium spp* (Romanitsa et al., 2021).

Tabla 3.1. Bacterias obesogénicas y antiobesogénicas

Bacterias asociadas a la obesidad	
Microbiota antiobesogénica	*Especies del género Bifidobacterium, Faecalibacterium prausnitzii, Akkermansia muciniphila, Methanobrevibacter sithii, Lactobacillus gasseri.*
Microbiota obesogénica	*Lactobacillus reuteri, Lactobacillus acidophilus, Prevotella, Fusobacterium, Escherichia coli, Bacteroides fragilis*

A partir de estudios realizados en humanos. Adaptado de (Beltrán Martín, 2017)

3.2 Caracterización de la microbiota en la diabetes mellitus 2

En DM2 se presenta resistencia a la insulina, desencadenada por factores nutricionales, ambientales y una combinación compleja de predisposición genética (P. Cani & Delzenne, 2009). Las estrategias de los últimos años es determinar biomarcadores provenientes de las bacterias intestinales de pacientes con DM2 y prediabetes, con la proyección de explicar las variaciones de la microbiota entre el estado fisiológico y patológico (Rüb et al.,2021). El algoritmo LEfSe para estudios metagenómicos comparativos, permite caracterizar taxones microbianos específicos e identificar biomarcadores en microbiomas a partir de la identificación de unidades taxonómicas operativas OTUs diferenciables, entregrupos de estudio (Segata et al., 2011).

La caracterización de las microbiota intestinal en personas con DM2 revela relaciones complejas con el hospedero, al establecer comparaciones entre grupos de diferentes zonas geográficas y con diferentes hábitos alimenticios (Escobar et al., 2015). En el análisis de microbiota realizado a 217 pacientes con DM2 de origen mexicano, que además fue comparado con estudios provenientes de China y Europa, realizado por el sistema de secuenciación Ión Torren, estableció cambios importantes en el filo *Firmicutes y Bacteroidetes*, con aumento en la abundancia relativa de *Sutterella spp* en la población mexicana, mientras que en la población China *Clostridium bolteae*, *Clostridium hathewayi* y la familia *Lachnospiraceae* fueron los biomarcadores para DM2. La característica predominante en los pacientes europeos fue un aumento de la frecuencia de abundancia

relativa en *Clostridium clostridioforme* y disminucion de *Roseburia* (Chávez-Carbajal et al., 2020).

Una de las características en la DM2 se relaciona con la pérdida de especies productoras de butirato (Q. Li et al., 2020). En el estudio sobre el vínculo entre la microbiota intestinal y la DM2, aplicado a 46 individuos sin tratamiento farmacológico para diabetes y utilizando la plataforma de secuenciación Illumina para el perfilado microbiano, se observó que 51 de las 118 especies metagenómicas alteradas en los grupos de prediabetes y DM2 eran productores potenciales de butirato, en especial *Faecalibacterium* spp., *Clostridium spp. Alistipes spp.*, *Pseudoflavonifractor spp.* y *Oscillibacter spp* (Wu et al., 2020). Más específicamente a nivel de especies, en un estudio aplicado a 23 pacientes utilizando secuenciación por Illumina, se correlacionó negativamente la abundancia de especies productoras de butirato, como *Clostridiales* sp., *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis*, *Eubacterium rectale, Akkermansia muciniphila* y *Roseburia inulinivoran* y se correlaciona positivamente especies patógenas y oportunistas como *Bacteroides caccae*, *Clostridium hathewayi*, *Clostridium symbiosum*, *Eggerthella*, *Clostridium ramosum lenta*, *Escherichia coli*, y *Desulfovibrio*s (J. Wang et al., 2012).

Utilizando secuenciación Illumina para la caracterización de la microbiota, se ha reportado que *Bifidobacterium (B)* representa uno de los géneros con especies protectoras contra DM2, según estudios de corrección de la disbiosis del microbioma intestinal en ratones alimentados con una dieta alta en grasa, mediante el uso de un prebiótico oligofructuosa (P. D. Cani, Neyrinck, et al., 2007). Este estudio señaló el aumento de la diversidad y la recuperación de bacterias promotoras de la salud como *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Lachnospira*, *Bacteroides* y *Akkermansia* (Candela et al., 2016). Especies como *B. animalis* ssp*, B. longum y B. lactis* se correlacionaron negativamente con DM2. Cuando esas especies de *Bifidobacterium* fueron utilizados como probióticos en ratones para modular la microbiota, se observó mejor tolerancia a la glucosa, disminución de la progresión de los trastornos metabólicos y mayor producción del AGCC acetato (Aoki et al., 2017).

Bacteroides corresponde a uno de los géneros con relaciones positivas y negativas en DM2 (Gurung et al., 2020). En un estudio de casos y controles que incluyó 18 pacientes con DM2, para la evaluación de tres especies de bacterias fecales, se encontró que *Bacteroides fragilis y Bacteroides longum* se correlacionaron positivamente con la enfermedad (Navab-Moghadam et al., 2017). En un estudio que examinó los cambios en

la microbiota intestinal, después de la cirugía de derivación gástrica en 14 pacientes obesos con DM2, se evidenció disminución en la abundancia relativa de *Bacteroides intestinalis y Bacteroides vulgatus* con aumento de *Bacteroides stercoris,* utilizando Illumina en la secuenciación (Murphy et al., 2017). La administración de *Bacteroides acidifaciens* y *Bacteroides* uniformis en ratones adultos, disminuyó la resistencia a la insulina mejorando la intolerancia a la glucosa y el fortalecimiento de la respuesta inmune(Gauffin Cano et al., 2012).

Algunas especies del género *Lactobacillus* (*L)* pueden representar beneficios para atenuar los síntomas asociados a la DM2 (Gurung et al., 2020). En el modelo murino se diseñó una posible estrategia simbiótica para la prevención de DM2, se demostró que *L. plantarum* mejoró efectivamente la tasa de adhesión de *L. paracasei,* elevando la proporción de *Bifidobacterium*, *Faecalibaculum* y disminuyó la relación de *Firmicutes*, *Muribaculaceae y Lachnospiraceae.* También mejoró la función de barrera intestinal al promover la secreción de PYY y GLP-1, con reducción de la inflamación al equilibrar los factores proinflamatorios IL-6, TNF-α e IL-10 (Zhao et al., 2022).

Tabla 3.2. Géneros y especies alterados negativamente en la DM2

Géneros	***Especies***
Bifidobacterium	*Bifidobacterium animalis ssp, Bifidobacterium longum y Bifidobacterium lactis*
Bacteroides	*Bacteroides acidifaciens, Bacteroides uniformis, Bacteroides intestinalis Bacteroides vulgatus*
Faecalibacterium	*Faecalibacterium prausnitzii.*
Akkermansia	*Akkermansia muciniphila*
Roseburia	*Roseburia inulinivorans, Roseburia intestinalis*

3.2.1 Vías de señalización y metabólicas relacionadas con la microbiota intestinal en obesidad y DM2

La disbiosis de la microbiota intestinal, pueden promover la absorción de monosacaridos e inducir hacia la novolipogenesis para desarrollar obesidad, acompañado de complicaciones metabólicas como la resistencia a la insulina (Bäckhed et al., 2004). Para reconocer el vínculo de la microbiota intestinal con estos trastornos metabólicos, se utilizó una base de datos de micromatrices de tejido adiposo y se confirmó que la flagelina

bacteriana, activaba las vías inflamatorias de TLR5, disminuyendo la señalización de la insulina y contribuyendo al desarrollo de la obesidad (Pekkala et al., 2015). Estudios en ratones indicaron que una dieta rica en grasas, activa micro-ARN 181 (miR-181) en el tejido adiposo para el desarrollo de la obesidad, resistencia a la insulina e inflamación y su expresión en adipocitos blancos, puede ser regulada por metabolitos derivados del triptófano, producidos por bacterias intestinales (Virtue et al., 2019).

La proteína similar a la angiopoyetina 4 (ANGPTL4), anteriormente descrita como el factor adiposo inducido por el ayuno (Fiaf), es una glicoproteína que se expresa en el tejido adiposo blanco y pardo, en el hígado, en el riñón, en el músculo y el intestino. ANGPTL4 desempeña un papel importante en el metabolismo de los lípidos, al inhibir la actividad de la enzima lipoproteína lipasa (LPL) (Mandard et al., 2004). Las células enteroendocrinas producen ANGPTL4 en el intestino humano y su expresión puede estar regulada por AGCC y ácidos biliares (AB), para inhibir la LPL circulante en el epitelio intestinal (Alex et al., 2014). Expresiones altas de ANGPTL4 están implicadas en la progresión del cáncer de mama, pulmón, hígado, colorrectal y de la cavidad oral (Tan et al., 2012). En ratones tratados con una dieta rica en grasa, se demostró que la abundancia de *Allobaculum* se correlacionó positivamente con la expresión de ANGPTL4, proporcionando una baseteórica que la asocia con la microbiota intestinal y como estrategia para controlar la obesidad, la inflamación y la resistencia a la insulina (Zheng et al., 2021). En estudios de secreción y transcripción de *ANGPTL4* en células de adenocarcinoma de colon humano, se sugiere que *(i)* las concentraciones de AGCC estimulan la expresión de *ANGPTL4* mediante la activación de PPARγ por butirato y *(ii)* reducen el almacenamiento de grasas por inhibición de LPL conferida exclusivamente por el dominio N-terminal de ANGPTL4 (Sukonina et al., 2006). Los ácidos linoleicos conjugados, encontrados en la dieta y también producidos por el metabolismo bacteriano, estimulan la lipogénesis hepática en ratones, a través de factores nucleares como la proteína de unión a elementos reguladoresde esteroles 1c (SREBP-1c) y la proteína de unión a elementos sensibles a carbohidratos (ChREBP) (Pachikian et al., 2018)

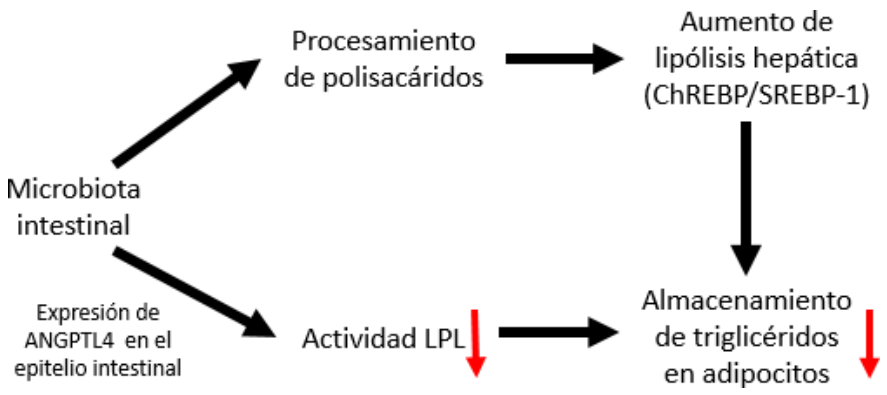


Figura 3.2. Regulación del almacenamiento de grasa en los adipocitos**.** La microbiota intestinal actúa a través de ANGPTL4 para regular la lipogénesis hepática y el aumento de la actividad de LPL en los adipocitos, regulando el almacenamiento de calorías extraídas de la dieta en grasa. Adaptado de (Bäckhed et al., 2004).

Hidrolasas de sales biliares, encontradas en filos bacterianos principales y algunas arqueas intestinales humanas, operan la conversión de los ácidos biliares primarios, ácidocólico y ácido quenodesoxicólico, a los secundarios ácido litocólico y ácido desoxicólico (Fiorucci et al., 2021). En la disbiosis, las bajas abundancias de *Clostridium y Eubacterium*reducen la expresión de la enzima 7α-deshidroxilasa, que da lugar a los ácidos biliares secundarios (Wells & Hylemon, 2000). Estos ácidos actúan como moléculas señalizadoras que estimulan el receptor X farnesoide nuclear (FXR) y el receptor 5 acoplado a proteínaG de membrana Takeda (TGR5), para regular el metabolismo de los lípidos y la glucosa (Chiang & Ferrell, 2020). Estudios en ratones demostraron que la expansión de *Bifidobacteria y Lactobacillus* se correlacionó con la regulación de los ácidos biliares al disminuir inhibidores de FXR como el ácido tauro-α-muricólico (TαMCA) y TβMCA (Guo et al., 2019)

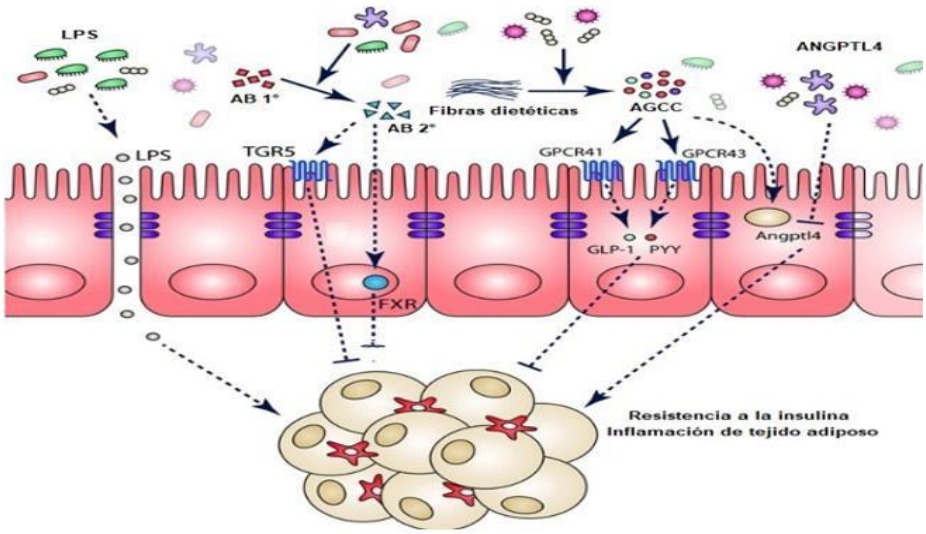


Figura 3.3. Mediadores relacionados con la microbiota, la obesidad y DM2. Correspondientesa la actividad y composición de las bacterias intestinales con la resistencia a la insulina y la inflamación dependiente del tejido adiposo; como los LPS, ANGPTL4, AB (ácidos biliares) y AGCC que actúan por activación de receptores acoplados a GPCR 41 y 43 en las células L enteroendocrinas en la secreción de GLP-1 y PYY. adaptado de (Janssen & Kersten, 2017)

3.3 Caracterización de la microbiota intestinal en patologías asociadas al eje intestino-cerebro

Cuando se produce la disbiosis de la microbiota intestinal, la colonización por patógenos puede perturbar el eje intestino-cerebro, contribuyendo al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas entre ellas Alzheimer (EA) y Parkinson (EP) (Babakhani & Hosseini, 2019). La disbiosis se ha asociado a trastornos de la conducta como la ansiedad y la depresión (Pistollato et al., 2016). EA es un síndrome neurodegenerativo progresivo asociado con la acumulación de fibrillas amiloide-β (Aβ) y la formación de ovillos neurofibrilares que incluyen tau hiperfosforilada (p-tau) (Mäger et al., 2014). Al investigar las asociaciones entre la composición de la microbiota intestinal y los biomarcadores de la EA en 223 pacientes, muchos de los predictores mejor calificados para el estado de amiloide y p-tau pertenecen a la familia, *Lachnoclostridium*, *Monoglobus* y *Marvinbryantia* spp (Verhaar et al., 2022). Un estudio proveniente de China en 105 individuos reportó queel aumento en familias del filo *Proteobacteria* e interacciones del gen apolipoproteína ε4 (APOE ε4), fueron factores importantes para la promoción de la EA. Los resultados también

señalaron, que el aumento en la abundancia a nivel de orden en *Enterobacteriales, Deltaproteobacteria y Desulfovibrionales, las familias Enterobacteriaceae y Desulfovibrionaceae* y los géneros *Escherichia, Shigella*, *Shuttleworthia*, *Anaerofustis*, *Morganelia*, *Finegoldia* y *Anaerotruncus* aumentaron en los pacientes con EA (Hou et al., 2021).

La EP es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por la acumulación de agregados intracelulares de alfa-sinucleína (α-syn) mal plegada, en varios niveles del sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso entérico (Kalia & Lang, 2015). También en laEP se correlaciona positivamente con la familia *Enterobacteriaceae* como contribuyente alestado inflamatorio (Scheperjans et al., 2015). La EP presenta abundancias altas en el filo *Proteobacteria,* bajas en el filo *Firmicutes*, especialmente en la familia *Lachnospiraceae (Blautia, Coprococcus y Butyrivibrio*) con efectos antiinflamatorios/neuroprotectores y *Bacteroides*, según estudios aplicados a 64 pacientes. En este estudio también sedemostró que la microbiota de los pacientes con EP se caracteriza por abundancias altas en géneros, como *Escherichia, Streptococcus, Clostridium y Serratia* acompañado de niveles altos de metabolitos, como cadaverina (*Streptococcus)*, ácido hidroxipropiónico, isoleucina y leucina (*Prosthecobacter)*, fenilalanina y timina (Vascellari et al., 2020). Al aumentar la abundancia de *Escherichia coli,* estas producen una proteína amiloide llamadacurli, capaz de promover la agregación de αSyn en el intestino y el cerebro, según estudiosaplicados en ratones (Sampson et al., 2020).

En estudios de asociaciones de la microbiota con la gravedad de la ansiedad y la depresión, aplicados a 111 pacientes hospitalizados, especificó que *Coprococcus catus* representa una especie que puede contribuir significativamente con el funcionamiento psiquiátrico (Madan et al., 2020). Para comprender las relaciones entre la ansiedad y la microbiota intestinal, la exposición en ratones al estrés condujo al aumento en las poblaciones del filo *Proteobacteria*, aumento de la especie *E. coli,* aumentos en los nivelesde corticosterona, NF-κB, LPS y disminución del factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC), importante en la proliferación y supervivencia de las neuronas (Jang et al., 2018).Para evaluar la ansiedad y la depresión en ratones delecionados con el gen *Fto (*asociado a la masa grasa y obesidad), se determinó que polimorfismos en ese gen o la deficiencia reduce los trastornos de comportamiento con firmas microbianas de supresión de la

inflamación, caracterizadas por mayor abundancia de *Lactobacillus* y menor abundancia de *Porphyromonadaceae y Helicobacter* (L. Sun et al., 2019)

3.3.1 Vías asociadas al eje microbiota-intestino-cerebro

El sistema nervioso central (SNC) y el tracto gastrointestinal (GI) interaccionan a través del eje Intestino-Cerebro (EIC), que consiste en una compleja red de comunicación bidireccional. Se presentan diferentes vías correspondientes al sistema nervioso entérico (SNE), el sistema neuroendocrino (eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (HPS), el sistema inmunológico (citoquinas y quimioquinas) y la microbiota intestinal (figura 3.6) (Morais et al., 2021). Las bacterias intestinales se caracterizan por producir neurotransmisores, como el ácido γ-aminobutírico (GABA) (*Lactobacillus* y *Bifidobacterium*), noradrenalina, dopamina (el género *Bacillus*) y serotonina (5-hidroxitriptamina (5-HT) (*Candida, Streptococcus, Escherichia* y *Enterococcus*), aminoácidos como tiramina y triptófano y metabolitos microbianos como los AGCC (Morris et al., 2017) (tabla 3.3). En la disbiosis de la microbiota, la desregulación de los AGCC puede afectar la respuesta al cortisol involucrado en actividades sobre el estrés psicosocial del eje HPS, según estudio en ensayo de intervención triple ciego, aleatorizado y controlado con placebo aplicado en humanos (Dalile et al., 2020).

Tabla 3.3. Moléculas derivadas de la microbiota que influyen en el sistema nervioso

Bacteria intestinal	Moléculas derivadas de la microbiota	Cambios asociados al sistema nervioso	Autor
Lactobacillus reuteri	↑Oxitocina	Regulación de la plasticidad neuronal ↑Niveles de oxitocina	(Sgritta et al., 2019)
Lactobacillus rhamnosus	↑GABA	↓Ansiedad y comportamiento depresivo	(Bravo et al., 2011)
Bifidobacterium longum NCC3001	↑FNDC	↓Ansiedad y comportamiento depresivo	(Bercik et al., 2011)
AGCC-producido por bacteria	↑SCFA	↓Ansiedad y comportamiento depresivo	(Erny et al., 2015)

↑Aumento ↓Reducción

Lactobacillus reuteri regula los niveles plasmáticos y cerebrales de oxitocina, *Lactobacillus rhamnosus* produce GABA y regula los receptores GABAAα2 y GABAB1b en el cerebro para atenuar la depresión y la ansiedad. *Bifidobacteria longum* NCC3001 mejora el estado

de ánimo a través de la regulación del factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC), aumenta la plasticidad neuronal en el SNE y reduce la ansiedad. Los AGCC provenientes de taxones bacterianos específicos, pueden restaurar la morfología, desarrollo y función de la microglía, sus alteraciones se relacionan con estrés, trastornos del comportamientoy neurodegenerativos (Morais et al., 2021).

La producción de AGCC por la microbiota intestinal influye en la comunicación con el cerebro a través de neuronas del nervio vago o por modulación del sistema inmunológico (Fülling et al., 2019b). Estudios en ratas indicaron que la baja producción de butirato en elcolon, desregula la comunicación de la microbiota con el sistema circulatorio, dependientede la señalización del nervio vago colónico aferente y de los receptores GPR41/43, reduciendo la producción de las hormonas GLP1, PYY, GABA y 5-HT (Onyszkiewicz et al., 2019). Para relacionar el eje microbiota-intestino-cerebro y la antidepresión en ratones, seindicó que el género *Ruminococcaceae_UCG-008* se correlaciona positivamente con niveles de GABA y FNDC en el hipocampo, el género *Lactobacillus* tuvo una correlación positiva con 5-HT y el género *Bacteroide*s tuvo correlaciones negativas con 5-HT, FNDC ynorepinefrina (NE) (Chen et al., 2021).

En las patologías, el SNC y la microbiota intestinal pueden ser afectadas por el sistema inmunológico y afectar el sano desarrollo, maduración y activación microglial (células inmunitarias del cerebro). En el modelo murino se determinó que hay contribución de la microbiota intestinal a la homeostasis de la microglia del hospedero. Ratones libres de gérmenes mostraron defectos en la microglia con una respuesta inmune innata alterada. Cuando los ratones se someten a una recolonización con una microbiota compleja, se restauró parcialmente las propiedades de la microglia, además de determinar que los AGCC, regulan la homeostasis de esta (Erny et al., 2015).Taxones específicos pueden estar involucrados en el desarrollo y activación de la función microglial, a través de mecanismos transcripcionales, según estudios aplicados en ratones mediante la administración de 4 especies de *Bifidobacterium spp* (Luck et al., 2020). El reconocimientode la comunicación entre el intestino y el SNC, por influencia del sistema inmunitario adaptativo, indican que las células T y B actúan en el mantenimiento de la salud intestinaly cerebral en ratones (Smith et al., 2013).

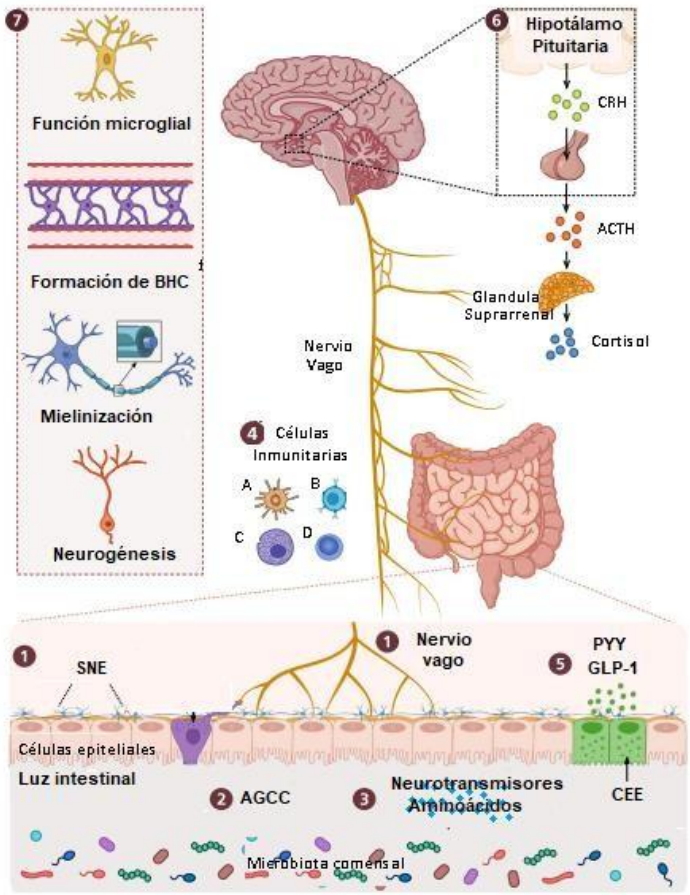


Figura 3.4. Vías de Señalización y Moléculas en el Eje-Intestino-Cerebro. (1) Comunicación bidireccional establecida por el nervio vago para conectar el SNE con el cerebro. (2) Producción de metabólitos de fermentación bacteriana como AGCC. (3) neurotransmisores como GABA, noradrenalina, dopamina y serotonina. (4) Liberación de citoquinas por parte de las células inmunitarias (A) células dendríticas, (B) linfocitos B, (C)mastocitos, (D) linfocitos T. (5) Señalización mediada por hormonas intestinales. (6) El ejeHPS libera la hormona liberadora de corticotropina (CRH), que estimula la liberación de lahormona adrenocorticotrópica (ACTH) de la glándula pituitaria. ACTH actúa sobre la corteza suprarrenal para producir cortisol, impactando en la barrera epitelial intestinal, las respuestas inmunitarias y la composición de la microbiota. (7) La microbiota intestinal influye en procesos del neurodesarrollo como la maduración y función microglial, formación e integridad de la barrera hematoencefálica, mielinización y neurogénesis (Gonzalez-Santana & Diaz Heijtz, 2020).

Utilizando sistemas de modelo *in vitro*, construidos con células endoteliales de cerebro humano, se examinó la especie *Borrelia burgdorferi* (asociada *a* manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Lyme), para identificar que las enfermedades alteran la integridad de la barrera hematoencefalica (BHE), permitiendo la translocación de los productos microbianos al cerebro (Grab et al., 2005). Las diferencias en la composición del microbioma en ratones que expresan alelos de la apolipoproteína E (APOE, un marcador de permeabilidad en la EA), en el caso de la variante E4, se asoció con déficits cognitivos y disminución de la integridad de la BHE (I. et al., 2017). Estudios de agotamiento del microbioma en ratones, relacionan la disbiosis de la microbiota intestinal y la permeabilidad de la BHE, mediante la reducción de la expresión de proteínas de unión estrecha de los vasos sanguíneos del cerebro (N. Sun et al., 2021).

En el reconocimiento de las interacciones de la microbiota y el eje HPS, *Lactobacillus farciminis* puede influir en la hiperpermeabilidad, revirtiendo la expresión de citoquinas. La disminución de la respuesta del eje HPS, aumenta los niveles de corticosterona y la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) para producir cortisol (Ait-Belgnaoui et al., 2012). Estudios en ratones indicaron que en eubiosis de la microbiota intestinal hay reducción de la ansiedad y regulación del eje HPS con efectos asociados al aumento de las células T reguladoras (Y. Liu et al., 2021).

La microbiota intestinal comensal es importante para activar la función de las neuronas sensoriales intestinales, con el fin de proporcionar mecanismos que permitan la transferencia de información entre la microbiota y el sistema nervioso a través del SNE (Mcvey Neufeld et al., 2013). En estudios de tratamiento con antibióticos en ratones, la disbiosis intestinal causó defectos estructurales del SNE, alteración del metabolismo de los ácidos biliares luminales, alteración en la arquitectura intestinal y neuroquímica taquicinérgica, lo que dificulta la sinapsis (Caputi et al., 2017).

3.4 Caracterización de la microbiota en las EII

Datos clínicos y experimentales sugieren que la disbiosis de la microbiota intestinal, puede influir en la patogenia de las enfermedades intestinales inflamatorias (EII) (Nishida et al., 2018). Para abordar el conocimiento sobre cambios específicos en disbiosis, un extenso metanálisis de los datos del microbioma intestinal en pacientes con EII de cinco países,

demostraron alteraciones específicas. Se encontró que las especies *Blautia producto* y *Clostridium ramosum* están correlacionadas positivamente con la EII y de forma negativa las especies, Gemmiger *formicilis* y *Coprococcus catus*, además de las correspondientes al orden *Clostridiales* y del género *Ruminococcus* (Sankarasubramanian et al., 2020). En la enfermedad de Crohn (EC) se asociaron abundancias de *Clostridium ramosum, Ruminococcus lactaris*, *Clostridium clostridioforme* y *Clostridium bolteae* y la familia *Lachnospiraceae*. En la colitis ulcerosa (CU) se asociaron abundancias en *Ruminococcus albus, Ruminococcus callidus* y *Clostridium celatum* (Sankarasubramanian et al., 2020).

Análisis del desequilibrio microbiano en diferentes niveles taxonómicos, aplicados a 20 pacientes con EII, encontraron que, a nivel de filo, ambas condiciones exhibieron una mayor abundancia de *Firmicutes y Actinobacteria*. En pacientes con CU se incrementó la abundancia de las clases *Firmicute, Clostridia, Negativicutes y Bacilli*, y las familias *Firmicute Ruminococcaceae, Lachnospiraceae, Veillonellaceae, Streptococcaceae* y *Peptostreptococcaceae.* En EC se aumentó las abundancias en familias *Veillonellaceae, Lactobacillaceae, Acidaminococcaceae, Streptococcaceae y Peptostreptococcaceae*(Alam et al., 2020). Se ha reportado de alteraciones en las comunidades microbianas intestinales, a través de ubicaciones anatómicas aplicados a 122 pacientes con EII, señalaron que los géneros *Gardnerella* y *Fusobacterium*, pueden ser biomarcadores potenciales para identificar colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn (Y. Zhou et al., 2021).En este estudio, para identificar diferencias clave de la microbiota intestinal entre la CU y la EC, se exploraron más a fondo los biomarcadores bacterianos, encontrando que en la CU se caracterizó por abundancias del género *Gardnerella, familias como Enterococcaceae*, *Steptococcaceae* y *Enterobacteriaceae* y en la CD abundancias en *Fusobacterium Actinomycetales*, *Alistipes, Gemellaceae, Gemellales* y *Peptostreptococcus* (Y. Zhou et al., 2021).

En estudios de clasificación de la variación del microbioma en la EII aplicado a 303 pacientes con EC y 228 con CU, el estilo de vida representó la mayor parte de la varianza de la microbiota, encontrándose abundancial altas en *Blautia producta*, *Bacteroides fragilis* y *Ruminococcus gnavus* para la EC y CU (Clooney et al., 2021). En el establecimiento de firmas microbianas para las EII aplicada a pacientes de 4 países (España, Bélgica, el Reino Unido y Alemania) se propone por primera vez biomarcadores para discriminar entre EC y no EC independientemente de las regiones geográficas. Se determinó *(i)* menor diversidad

microbiana para la EC comparado con CU, *(ii)* menor abundancia de microorganismos beneficiosos productores de butirato como *Faecalibacterium*, Christensenellaceae, *Methanobrevibacter* y *Oscillospira* correlacionados con un IMC bajo y abundancias altas en patógenos como *Fusobacterium* y *Escherichia* (Pascual et al., 2017).

3.4.1 Influencia de los ácidos biliares en las EII

Se ha identificado una tendencia específica con respecto a las variaciones de ácidos biliares (AB) en las EII, observándose que los AB primarios y los AB conjugados aumentan en las muestras fecales, con reducciones en los AB secundarios (N. Li et al., 2021). Estudios en modelos murinos se aplicó el suplemento dihidromiricetina (DHM) para aliviar la EII, el análisis de metabolómica dirigido a AB identificó que la proporción de los géneros beneficiosos *Lactobacillus y Akkermansia* se correlacionaron con mayores niveles de AB. Los ácidos quenodesoxicólico (AB primario) y litocólico (AB secundario) favorecen la activación de receptores FXR y TGR5 que permiten restaurar la integridad intestinal y reducir la inflamación del colón (Dong et al., 2021).

La reabsorción alterada de AB conjugado se debe a la expresión reducida del transportador de ácidos biliares dependiente de sodio apical ASBT (SLC10A2), que se localiza en la superficie luminal de los enterocitos ileales (figura 3.5) (Jung et al., 2004). En las EII los productos generados debido a la disbiosis de la microbiota intestinal, se relacionan con el aumento de la permeabilidad, que puede interrumpir la recirculación enterohepática de AB, debido a la represión de ASBT inducida por citoquinas inflamatorias (Neimark et al., 2006). Se ha reportado que en pacientes con colitis ulcerosa (CU), taxones de la familia *Ruminococcaceae* tienen un efecto antiinflamatorio dependiente de TGR5 dada la producción de AB secundarios (Haileselassie et al., 2020).

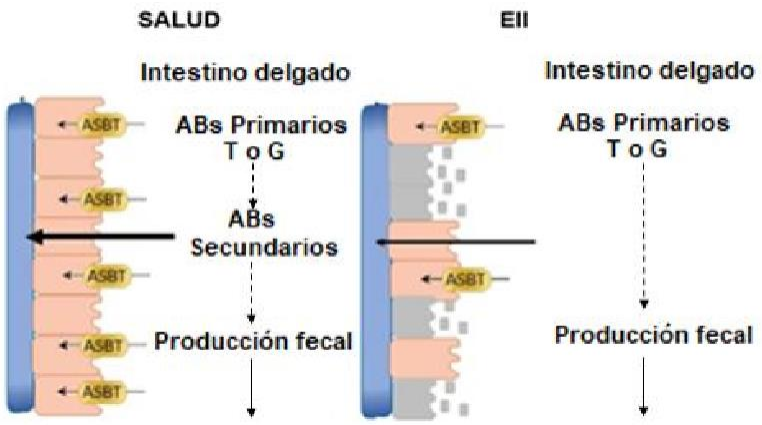


Figura 3.5. Absorción de ácidos biliares en la salud y en las EII. En condiciones fisiológicas, losAB son reabsorbidos por los enterocitos por ASBT y son transportados de regreso al hígado lo que limita la pérdida de AB a través de las heces. Los AB primarios que llegan al colon son metabolizados por la microbiota intestinal para transformarlos en AB secundarios. En las EII se reduce la reabsorción de AB por parte de ASBT y se aumenta la perdida de los AB, vía heces. La disbiosis de los pacientes con EII disminuyen la capacidad enzimática de la microbiota, para metabolizar AB primarios hasta AB secundarios. Adaptado de (Fiorucci et al., 2021).

4. Tratamientos aplicados a diferentes patologías

El favorecimiento hacia patologías metabólicas y neurológicas en situaciones en las que se ha demostrado la disbiosis, en estudios aplicados en animales y humanos ha sido la base para el desarrollo de diferentes tratamientos (Belizário et al., 2018). Se han establecido diferentes enfoques de estudio, aplicados a la evaluación del uso de tratamientos como los prebióticos, probióticos, simbióticos y el trasplante de microbiota fecal (TMF), en un intento de alcanzar el estado de eubiosis (Brahe et al., 2016). Los oligosacáridos, fructanos como fructooligosacáridos e inulina y los galactooligosacáridos, son prebióticos que se encuentran en productos naturales e ingredientes dietéticos, muchos de ellos de uso comercial (Peredo-Lovillo et al., 2020). Los probióticos, administrados exógenamente, son bacterias beneficiosas que contribuyen a nivel terapéutico en la restauración de la eubiosis de la microbiota intestinal (Hill et al., 2014). Los simbióticos son productos alimenticios que combinan probióticos y prebióticos y actúan sinérgicamente, modulando la microbiota intestinal para obtener beneficios a nivelde la salud (Valdovinos-Díaz, 2013). El trasplante de microbiota fecal (TMF) consiste en llevar una suspensión fecal de un individuo sano, al TG de otra persona para el tratamientode una enfermedad determinada (Aroniadis & Brandt, 2013)

4.1 Prebióticos

Los prebióticos por tener estructuras de tipo oligosacárido son digeridos por diferentes especies bacterianas de la microbiota y permiten su proliferación. Entre las especies bacterianas beneficiosas están *Bifidobacterium* y *Lactobacillus,* que sintetizan AGCC, mejoran la función de la barrera intestinal, la resistencia a procesos inflamatorios y absorción de nutrientes (Cummings et al., 2001). En un estudio en ratones obesos y diabéticos se alcanzó el estado de eubiosis, con disminución de la permeabilidad intestinal y la endotoxemia metabólica, acompañada del aumento en *Bifidobacterium,* cuando se aplicó oligofructuosa (P. D. Cani et al., 2009). Datos clínicos indican que algunos prebióticos también impactan positivamente en el SNC, ayudando a modular la

neuroinflamación y contribuyendo a disminuir afecciones como la ansiedad y la depresión. (Paiva et al., 2020). En estudios sobre el uso de fructooligosacáridos (FOS) y galactooligosacáridos (GOS) aplicado en ratones, se observaron efectos antidepresivos y ansiolíticos, reducción en la liberación de corticosterona inducida por el estrés y citoquinas proinflamatorias. Estos efectos antidepresivos y ansiolíticos se relacionaron con la expresión de genes específicos en el hipocampo y el hipotálamo, aumento de acetato y propionato y reducción de isobutirato (Burokas et al., 2017)

Estudios también demuestran el papel de los prebióticos como terapia para el tratamiento en las EII, como en el caso de los aplicados en ratas para tratar la CU, al recibir por vía oral la combinación prebiótica de inulina y oligofructosa (Synergy 1). Este tratamiento logró disminuir la IL-1beta, aumentar las abundancias de los géneros *Lactobacillus y Bifidobacterium*, reducir citiquinas proinflamatorias y aumentar moléculas inmunomoduladoras (Hoentjen et al., 2005). Estudios en heces de donantes con síndrome de intestino irritable y CU, demostró mejoras en los síntomas de las enfermedades, al administrar fucosilactosa (2′-FL), un oligosacárido prebiótico de la leche humana considerado bifidogénico y butirogénico. La 2′-FL permitió aumentar la abundancia del genero *Bifidobacterium* y la especie *Faecalibacterium prausnitzii*, además de AGCC como butirato (Ryan et al., 2021).

4.2 Probióticos

Datos que respaldan la acción del producto comercial VSL#3, un probiótico con contenido en *Bifidobacterium y Lactobacillus,* como método terapéutico, demuestran que en el modelo murino previene y trata la obesidad y DM2. VSL#3 induce cambios asociados a la disminución de los niveles séricos de triglicéridos, reduce la acumulación de grasa en el hígado, disminuye la resistina, aumenta la adiponectina y reduce niveles de citoquinas inflamatorias asociadas con la obesidad y la resistencia a la insulina (Yadav et al., 2013). En estudios de tratamiento con VSL#3 para investigar su influencia en los niveles de microbiota intestinal y sus metabolitos para atenuar cambios cerebrales en ratones con EA, se encontró aumentos de acetato, butirato y lactato (Harpreet et al., 2022). Ratones AppNL-G-F con EA, mostraron correlaciones significativas, al exhibir una disminución en

las placas de Aβ, microgliosis, TNF-α cerebral y recuperación de la memoria en comparación con los controles sin tratamiento (Kaur et al., 2021)

Para probar la utilidad de los probióticos como moduladores del microbioma en el mantenimiento o restauración de la composición normal de la microbiota intestinal, se desarrolló un cóctel de probióticos con la capacidad de aumentar la producción de AGCC. Siguiendo un protocolo sólido de aislamiento, se obtuvieron cepas probióticas de *Lactobacillus* y *Enterococcus* de origen intestinal infantil y la inoculación en las heces humanas, aumentó la producción de AGCC y moduló el microbioma reduciendo la disbiosis (Nagpal et al., 2018). Se ha reportado que *Lactobacillus fermentum MCC2759 y MCC2760,* demostraron que su administración, actúa como un probiótico potencial, al mejorar la tolerancia a la glucosa, los niveles de insulina plasmática y reduce el estado inflamatorio en hígado, músculo y tejido adiposo de ratas. Este estudio también demostró el aumento de IL-10 (de características antiinflamatorias), la restauración de niveles de marcadores asociados a la integridad de la barrera intestinal, el receptor TLR-4 y la sensibilidad a la insulina (GLUT-4, GLP-1, adiponectina) (Archer et al., 2021).

4.3 Simbióticos

Para probar el papel terapéutico de los simbióticos en patologías como la DM2, un estudio investigó los efectos mediante la aplicación de *Lactobacillus plantarum* e inulina en ratas diabéticas. Se demostró efectos positivos hacia la reducción de la disbiosis y el estrés oxidativo, restablecimiento de la vía de señalización de la serotonina y fuertes correlaciones entre los cambios en la microbiota intestinal y las respuestas cognitivas (Morshedi et al., 2020). Un estudio de pérdida de peso en mujeres con obesidad,demostraron que mediante el uso de simbióticos (*Bifidobacterium lactis* y fructooligosacárido), además de aumentar *Actinobacteria* y *Verrucobacteria*, se logró la pérdida de peso (Rosado & Crovesy, 2019). El tratamiento con simbióticos *Bifidobacterium,Lactobacillus* y psilio para EII como la EC, han evaluado su utilidad para mejorar síntomasde la enfermedad, mediante la aplicación de dosis altas que aseguran su eficiencia (Fujimori et al., 2007). Los resultados en la administración intracolónica de dosis de *Bifidobacterium animalis subsp*, *Bifidobacterium lactis* y xiloglucano para el tratamiento de

CU, demostraron su eficiencia en la curación de la mucosa y la diversidad del colon (Bozkurt & Kara, 2020).

4.4 Trasplante de materia fecal

Con el objetivo de determinar la posible mejoría de déficits neurológicos en 10 pacientes con EII, se reportaron resultados positivos en la mejora de la ansiedad y la depresión (Kilinçarslan & Evrensel, 2020). Se determinó que los efectos neuropsiquiátricos y la mejora de los síntomas gastrointestinales proporcionados por el TMF, contribuían a la reducción de síntomas de trastornos del comportamiento. (Kilinçarslan & Evrensel, 2020).El TMF de un donante sano puede restaurar la microbiota intestinal y la resistencia a la colonización de patógenos y de esta manera, mejorar las condiciones inflamatorias del intestino en las EII, según un estudio aplicado a 38 pacientes con infección por *Clostridiumdifficile* (Khanna et al., 2017). La aplicación de TMF y xantocerasida, un compuesto de origen natural con actividad contra el Alzheimer, proveniente de las cáscaras de Xanthoceras sorbifolia, aplicado en ratones, obtuvo efectos terapéuticos y de restauración de la microbiota intestinal. Se encontraron cambios en las abundancias relativas de la proporción de F/B y géneros como *Clostridium IV*, *Desulfovibrio, Corynebacterium y Enterorhabdus* involucrados en el desarrollo de la EA y otras enfermedades del sistema nervioso central (H. Zhou et al., 2019).

5. Conclusiones y recomendaciones

La eubiosis de la microbiota intestinal esta representa por la abundancia de taxones que sintetizan diversos metabolitos y establecen asociaciones metabólicas implicadas en la salud del hospedero. Estudios reportan que una microbiota intestinal equilibrada, se caracteriza por dominios en géneros como *Eubacterium*, *Roseburia, Bifidobacterium, Fecalibacterium*, *Akkermansia* y algunas especies de *Bacteroides* y *Lactobacillus.* Estos géneros se asocian con propiedades antiinflamatorias y el suministro de fuentes ricas de energía para el hospedero, como los AGCC acetato propionato y butirato, a partir de interacciones recepto ligando de proteinas G (GPR41/43) presentes en los enterocitos.

Cuando se presenta disbiosis intestinal asociada a diversas patologías, la mayoría de los estudios reportan un aumento en la proporción *Firmicutes*/*Bacteroidetes,* dos filos que componen la mayor proporción (>85%) de la microbiota intestinal, acompañado de desproporciones en taxones pertenecientes a *Actinobacteria, Proteobacteria, Verrocomicrobia* y *Fusobacteria.* Algunos géneros mayormente reportados como característicos o biomarcadores en diferentes enfermedades, se relacionan con abundancias en *Eggerthella, Escherichia, Desulfovibrio*s, *Muribaculaceae, Shigella*, *Helicobacter, Morganelia* y algunas especies del género *Clostridium.* Las enfermedades están representadas por diferentes abundancias de taxones en común y por biomarcadores taxonómicos especificos de la microbiota intestinal en las patologías.

La obesidad y DM2 se asocia con dominios en patógenos oportunistas potenciales como *Fusobacterium, Escherichia, Shigella* y *Eggerthella* y bacterias reductoras de sulfato *como Desulfovibrio*s. *Prevotella y Megamonas* se correlaciona positivamente con los triglicéridos y el aumento del colesterol. La familia *Christensenellaceae* se correlaciona negativamente con el IMC y positivamente frente al aumento de *Faecalibacterium y Bifidobacterium*, importantes para mejorar la intolerancia a la glucosa, aumentar la secreción de PYY y GLP-1, reducir citoquinas proinflamatorios como IL-6, TNF-α e IL-10 y disminuir inhibidores de FXR/ TGR5 que actúa en la regulación de los lípidos y la glucosa. *Eubacterium* influye en la producción de ácidos biliares secundarios, que estimulan la señalización de FXR/TGR5 en la obesidad, DM2 y las EII para la restauración del epitelio intestinal. Los biomarcadores potenciales para diferenciar la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn corresponden a *Fusobacterium-Gardnerella* y *Fusobacterium-Escherichia.*

Dominios del filo Proteobacteria y la familia Enterococcaceae se asocian con la EA, EP y trastornos de la conducta. En la EA, están fuertemente correlacionados con el genotipo *APOEε*4 que aumenta el riesgo de la enfermedad. Las patologías del sistema nervioso están enriquecidas en géneros *Escherichia, Shigella y Morganelia. Escherichia coli* promueve altos niveles de corticosterona, NF-κB, LPS y disminución de FNDC. L*a* disminución en la abundancia de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium y la familia Lachnospiraceae*, reduce la producción de GABA y efectos neuroprotectores implicados en los síntomas de la depresión y la ansiedad.

Se han aplicado diferentes enfoques de estudio, hacia el uso de tratamientos en enfermedades de alta mortalidad e incidencia en jóvenes, adultos y ancianos, como los prebióticos, probióticos, simbióticos y TMF. Los prebióticos de mayor reconocimiento se asocian con el uso de oligosacáridos, fructooligosacáridos e inulina que junto con los prebióticos más influyentes a nivel industrial como *Bifidobacterium y Lactobacillus,* representan buenos contribuyentes para el tratamiento de diversas patologías.Actualmente los géneros *Fecalibacterium* y *Akkermansia* han sido estudiados comoprebióticos, por sus efectos beneficiosos en la restauración del epitelio intestinal y en las relaciones establecidas a través de diferentes vías que pueden promover el tratamiento deenfermedades. El TMF representa un método eficaz en la restauración de la eubiosis, sin embargo, los estudios aplicados hasta el momento, no informan sobre la permanencia de sus efectos positivos.

Recomendaciones

Para establecer biomarcadores en las patologías, se recomiendan estudios que compartan características como el tipo de población ya que, al relacionar estudios aplicados a diferentes zonas geográficas, se pueden encontrar comportamientos distintos entre especies pertenecientes a un mismo taxón, lo que puede generar confusiones en la interpretación de la información.

Para tener mayor seguridad en los biomarcadores establecidos en diferentes patologías, los estudios deben ser comparables, compartir el mismo método de secuenciación, debidoa que las plataformas pueden asociar errores que afectan la lectura final.

6. Bibliografía

Abbasi, S., & Masoumi, S. (2020). Next-generation sequencing (NGS). *International Journal of Advanced Science and Technology*, *29*(3). https://doi.org/10.1007/978-981-16-1037-0_23

Adlerberth, I., & Wold, A. E. (2009). Establishment of the gut microbiota in Western infants. *Acta Pædiatrica*, *98*(2), 229–238. https://doi.org/10.1111/J.1651-2227.2008.01060.X

Ait-Belgnaoui, A., Durand, H., Cartier, C., Chaumaz, G., Eutamene, H., Ferrier, L., Houdeau, E., Fioramonti, J., Bueno, L., & Theodorou, V. (2012). Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology*, *37*(11). https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.03.024

Alam, M. T., Amos, G. C. A., Murphy, A. R. J., Murch, S., Wellington, E. M. H., & Arasaradnam, R. P. (2020). Microbial imbalance in inflammatory bowel disease patients at different taxonomic levels. *Gut Pathogens*, *12*(1). https://doi.org/10.1186/s13099-019-0341-6

Alex, S., Lichtenstein, L., Dijk, W., Mensink, R. P., Tan, N. S., & Kersten, S. (2014). ANGPTL4 is produced by entero-endocrine cells in the human intestinal tract. *Histochemistry and Cell Biology*, *141*(4). https://doi.org/10.1007/s00418-013-1157-y

Álvarez, J., Fernández Real, J. M., Guarner, F., Gueimonde, M., Rodríguez, J. M., Saenz de Pipaon, M., & Sanz, Y. (2021). Gut microbes and health. *Gastroenterologia y Hepatologia*, *44*(7), 519–535. https://doi.org/10.1016/J.GASTROHEP.2021.01.009

Amar, J., Chabo, C., Waget, A., Klopp, P., Vachoux, C., Bermúdez-Humarán, L. G., Smirnova, N., Bergé, M., Sulpice, T., Lahtinen, S., Ouwehand, A., Langella, P., Rautonen, N., Sansonetti, P. J., & Burcelin, R. (2011). Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: Molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Molecular Medicine*, *3*(9). https://doi.org/10.1002/emmm.201100159

Aminov, R. I., Walker, A. W., Duncan, S. H., Harmsen, H. J. M., Welling, G. W., & Flint, H. J. (2006). Molecular diversity, cultivation, and improved detection by fluorescent in situ hybridization of a dominant group of human gut bacteria related to Roseburia spp. or Eubacterium rectale. *Applied and Environmental Microbiology*, *72*(9). https://doi.org/10.1128/AEM.00701-06

Aoki, R., Kamikado, K., Suda, W., Takii, H., Mikami, Y., Suganuma, N., Hattori, M., & Koga, Y. (2017). A proliferative probiotic Bifidobacterium strain in the gut ameliorates progression of metabolic disorders via microbiota modulation and acetate elevation. *Scientific Reports*, *7*. https://doi.org/10.1038/srep43522

Archer, A. C., Muthukumar, S. P., & Halami, P. M. (2021). Lactobacillus fermentum MCC2759 and MCC2760 Alleviate Inflammation and Intestinal Function in High-Fat Diet-Fed and Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, *13*(4). https://doi.org/10.1007/s12602-021-09744-0

Aroniadis, O. C., & Brandt, L. J. (2013). Fecal microbiota transplantation: Past, present and future. In *Current Opinion in Gastroenterology* (Vol. 29, Issue 1). https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e32835a4b3e

Babakhani, S., & Hosseini, F. (2019). Gut Microbiota: An Effective Factor in the Human Brain and Behavior. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*, *7*(1), 106–118. https://doi.org/10.29252/SHEFA.7.1.106

Bäckhed, F., Ding, H., Wang, T., Hooper, L. V., Gou, Y. K., Nagy, A., Semenkovich, C. F., & Gordon, J. I. (2004). The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *101*(44). https://doi.org/10.1073/pnas.0407076101

Bäckhed, F., Ley, R. E., Sonnenburg, J. L., Peterson, D. A., & Gordon, J. I. (2005). Host-bacterial mutualism in the human intestine. In *Science* (Vol. 307, Issue 5717). https://doi.org/10.1126/science.1104816

Bastard, J. P., Maachi, M., Van Nhieu, J. T., Jardel, C., Bruckert, E., Grimaldi, A., Robert, J. J., Capeau, J., & Hainque, B. (2002). Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *87*(5). https://doi.org/10.1210/jcem.87.5.8450

Batterham, R. L., Cowley, M. A., Small, C. J., Herzog, H., Cohen, M. A., Dakin, C. L., Wren, A. M., Brynes, A. E., Low, M. J., Ghatei, M. A., Cone, R. D., & Bloom, S. R. (2002). Gut hormone PYY3-36 physiologically inhibits food intake. *Nature 2002 418:6898*, *418*(6898), 650–654. https://doi.org/10.1038/nature00887

Belizário, J. E., Faintuch, J., Belizário, J. E., & Faintuch, J. (2018). doi: 10.1007/978-3-319-74932-7_13 ++. *Experientia Supplementum*, *109*.

Beltrán Martín, A. (2017). *Microbiota Intestinal Y Diabetes*. 1–20. http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/ALBA GARCIA ALONSO.pdf

Bercik, P., Denou, E., Collins, J., Jackson, W., Lu, J., Jury, J., Deng, Y., Blennerhassett, P., MacRi, J., McCoy, K. D., Verdu, E. F., & Collins, S. M. (2011). The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*, *141*(2). https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.04.052

Blaak, E. E., Canfora, E. E., Theis, S., Frost, G., Groen, A. K., Mithieux, G., Nauta, A., Scott, K., Stahl, B., van Harsselaar, J., van Tol, R., Vaughan, E. E., & Verbeke, K. (2020). Short chain fatty acids in human gut and metabolic health. In *Beneficial Microbes* (Vol. 11, Issue 5). https://doi.org/10.3920/BM2020.0057

Bozkurt, H. S., & Kara, B. (2020). A new treatment for ulcerative colitis: Intracolonic Bifidobacterium and xyloglucan application. *European Journal of Inflammation*, *18*. https://doi.org/10.1177/2058739220942626

Brahe, L. K., Astrup, A., & Larsen, L. H. (2016). Can we prevent obesity-Related metabolic diseases by dietary modulation of the gut microbiota? In *Advances in Nutrition* (Vol. 7, Issue 1). https://doi.org/10.3945/an.115.010587

Braniste, V., Al-Asmakh, M., Kowal, C., Anuar, F., Abbaspour, A., Tóth, M., Korecka, A., Bakocevic, N., Guan, N. L., Kundu, P., Gulyás, B., Halldin, C., Hultenby, K., Nilsson, H., Hebert, H., Volpe, B. T., Diamond, B., & Pettersson, S. (2014). The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Science Translational Medicine*, *6*(263). https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009759

Bravo, J. A., Forsythe, P., Chew, M. V., Escaravage, E., Savignac, H. M., Dinan, T. G., Bienenstock, J., & Cryan, J. F. (2011). Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*(38). https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108

Brown, J., Wang, H., Hajishengallis, G. N., & Martin, M. (2011). TLR-signaling networks: An integration of adaptor molecules, kinases, and cross-talk. *Journal of Dental Research*, *90*(4).

https://doi.org/10.1177/0022034510381264

Burokas, A., Arboleya, S., Moloney, R. D., Peterson, V. L., Murphy, K., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017). Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis: Prebiotics Have Anxiolytic and Antidepressant-like Effects and Reverse the Impact of Chronic Stress in Mice. *Biological Psychiatry*, *82*(7). https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.12.031

Candela, M., Biagi, E., Soverini, M., Consolandi, C., Quercia, S., Severgnini, M., Peano, C., Turroni, S., Rampelli, S., Pozzilli, P., Pianesi, M., Fallucca, F., & Brigidi, P. (2016). Modulation of gut microbiota dysbioses in type 2 diabetic patients by macrobiotic Ma-Pi 2 diet. *British Journal of Nutrition*, *116*(1). https://doi.org/10.1017/S0007114516001045

Cani, P. D., Amar, J., Iglesias, M. A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., Neyrinck, A. M., Fava, F., Tuohy, K. M., Chabo, C., Waget, A., Delmée, E., Cousin, B., Sulpice, T., Chamontin, B., Ferrières, J., Tanti, J. F., Gibson, G. R., Casteilla, L., … Burcelin, R. (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, *56*(7). https://doi.org/10.2337/db06-1491

Cani, P. D., Neyrinck, A. M., Fava, F., Knauf, C., Burcelin, R. G., Tuohy, K. M., Gibson, G. R., & Delzenne, N. M. (2007). Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia*, *50*(11). https://doi.org/10.1007/s00125-007-0791-0

Cani, P. D., Possemiers, S., Van De Wiele, T., Guiot, Y., Everard, A., Rottier, O., Geurts, L., Naslain, D., Neyrinck, A., Lambert, D. M., Muccioli, G. G., & Delzenne, N. M. (2009). Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut*, *58*(8). https://doi.org/10.1136/gut.2008.165886

Cani, P., & Delzenne, N. (2009). The Role of the Gut Microbiota in Energy Metabolism and Metabolic Disease. *Current Pharmaceutical Design*, *15*(13). https://doi.org/10.2174/138161209788168164

Caputi, V., Marsilio, I., Filpa, V., Cerantola, S., Orso, G., Bistoletti, M., Paccagnella, N., De Martin, S., Montopoli, M., Dall'Acqua, S., Crema, F., Di Gangi, I. M., Galuppini, F., Lante, I., Bogialli, S., Rugge, M., Debetto, P., Giaroni, C., & Giron, M. C. (2017). Antibiotic-induced dysbiosis of the microbiota impairs gut neuromuscular function in juvenile mice. *British Journal of Pharmacology*, *174*(20). https://doi.org/10.1111/bph.13965

Chávez-Carbajal, A., Pizano-Zárate, M. L., Hernández-Quiroz, F., Ortiz-Luna, G. F., Morales-Hernández, R. M., De Sales-Millán, A., Hernández-Trejo, M., García-Vite, A., Beltrán-Lagunes, L., Hoyo-Vadillo, C., & García-Mena, J. (2020). Characterization of the gut microbiota of individuals at different T2D stages reveals a complex relationship with the host. *Microorganisms*, *8*(1). https://doi.org/10.3390/microorganisms8010094

Chen, Y., Xiao, N., Chen, Y., Chen, X., Zhong, C., Cheng, Y., Du, B., & Li, P. (2021). Semen Sojae Praeparatum alters depression-like behaviors in chronic unpredictable mild stress rats via intestinal microbiota. *Food Research International*, *150*. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110808

Chiang, J. Y. L., & Ferrell, J. M. (2020). Bile acid receptors FXR and TGR5 signaling in fatty liver diseases and therapy. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, *318*(3). https://doi.org/10.1152/ajpgi.00223.2019

Chimerel, C., Emery, E., Summers, D. K., Keyser, U., Gribble, F. M., & Reimann, F. (2014). Bacterial Metabolite Indole Modulates Incretin Secretion from Intestinal Enteroendocrine L Cells. *Cell Reports*, *9*(4). https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.10.032

Clarke, G., Sandhu, K. V., Griffin, B. T., Dinan, T. G., Cryan, J. F., & Hyland, N. P. (2019). Gut Reactions: Breaking Down Xenobiotic–Microbiome Interactions. *Pharmacological Reviews*, *71*(2), 198–224. https://doi.org/10.1124/PR.118.015768

Clooney, A. G., Eckenberger, J., Laserna-Mendieta, E., Sexton, K. A., Bernstein, M. T., Vagianos, K., Sargent, M., Ryan, F. J., Moran, C., Sheehan, D., Sleator, R. D., Targownik, L. E., Bernstein, C. N., Shanahan, F., & Claesson, M. J. (2021). Ranking microbiome variance in inflammatory bowel disease: A large longitudinal intercontinental study. *Gut*, *70*(3). https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321106

Cornejo-Pareja, I., Muñoz-Garach, A., Clemente-Postigo, M., & Tinahones, F. J. (2019). Importance of gut microbiota in obesity. *European Journal of Clinical Nutrition*, *72*, 26–37. https://doi.org/10.1038/s41430-018-0306-8

Creely, S. J., McTernan, P. G., Kusminski, C. M., Fisher, F. M., Da Silva, N. F., Khanolkar, M., Evans, M., Harte, A. L., & Kumar, S. (2007). Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, *292*(3). https://doi.org/10.1152/ajpendo.00302.2006

Cummings, J. H., Beatty, E. R., Kingman, S. M., Bingham, S. A., & Englyst, H. N. (1996). Digestion and physiological properties of resistant starch in the human large bowel. *British Journal of Nutrition*, *75*(5). https://doi.org/10.1079/bjn19960177

Cummings, J. H., Macfarlane, G. T., & Englyst, H. N. (2001). Prebiotic digestion and fermentation. *American Journal of Clinical Nutrition*, *73*(2 SUPPL.). https://doi.org/10.1093/ajcn/73.2.415s

Dalile, B., Vervliet, B., Bergonzelli, G., Verbeke, K., & Van Oudenhove, L. (2020). Colon-delivered short-chain fatty acids attenuate the cortisol response to psychosocial stress in healthy men: a randomized, placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology*, *45*(13). https://doi.org/10.1038/s41386-020-0732-x

Dam, B., Misra, A., & Banerjee, S. (2019). Role of Gut Microbiota in Combating Oxidative Stress. *Oxidative Stress in Microbial Diseases*, 43–82. https://doi.org/10.1007/978-981-13-8763-0_4

De Mello, V. D., Paananen, J., Lindström, J., Lankinen, M. A., Shi, L., Kuusisto, J., Pihlajamäki, J., Auriola, S., Lehtonen, M., Rolandsson, O., Bergdahl, I. A., Nordin, E., Ilanne-Parikka, P., Keinänen-Kiukaanniemi, S., Landberg, R., Eriksson, J. G., Tuomilehto, J., Hanhineva, K., & Uusitupa, M. (2017). Indolepropionic acid and novel lipid metabolites are associated with a lower risk of type 2 diabetes in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Scientific Reports*, *7*. https://doi.org/10.1038/srep46337

De Santis, S., Cavalcanti, E., Mastronardi, M., Jirillo, E., & Chieppa, M. (2015). Nutritional keys for intestinal barrier modulation. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 6, Issue DEC). https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00612

Den Besten, G., Van Eunen, K., Groen, A. K., Venema, K., Reijngoud, D. J., & Bakker, B. M. (2013). The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *Journal of Lipid Research*, *54*(9), 2325. https://doi.org/10.1194/JLR.R036012

Dong, S., Zhu, M., Wang, K., Zhao, X., Hu, L., Jing, W., Lu, H., & Wang, S. (2021). Dihydromyricetin improves DSS-induced colitis in mice via modulation of fecal-bacteria-related bile acid metabolism. *Pharmacological Research*, *171*. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105767

Drake, H. L., Hu, S. I., & Wood, H. G. (1981). Purification of five components from Clostridium thermoaceticum which catalyze synthesis of acetate from pyruvate and methyltetrahydrofolate. Properties of phosphotransacetylase. *Journal of Biological Chemistry*, *256*(21).

https://doi.org/10.1016/s0021-9258(19)68568-6

Duan, M., Wang, Y., Zhang, Q., Zou, R., Guo, M., & Zheng, H. (2021). Characteristics of gut microbiota in people with obesity. *PLoS ONE*, *16*(8 August). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255446

Duncan, S. H., Belenguer, A., Holtrop, G., Johnstone, A. M., Flint, H. J., & Lobley, G. E. (2007). Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Applied andEnvironmental Microbiology*, *73*(4). https://doi.org/10.1128/AEM.02340-06

Duncan, S. H., Louis, P., & Flint, H. J. (2004). Lactate-utilizing bacteria, isolated from human feces, that produce butyrate as a major fermentation product. *Applied and Environmental Microbiology*, *70*(10), 5810–5817. https://doi.org/10.1128/AEM.70.10.5810-5817.2004

Erny, D., De Angelis, A. L. H., Jaitin, D., Wieghofer, P., Staszewski, O., David, E., Keren-Shaul, H., Mahlakoiv, T., Jakobshagen, K., Buch, T., Schwierzeck, V., Utermöhlen, O., Chun, E., Garrett, W. S., Mccoy, K. D., Diefenbach, A., Staeheli, P., Stecher, B., Amit, I., & Prinz, M. (2015). Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nature Neuroscience*, *18*(7). https://doi.org/10.1038/nn.4030

Escobar, J. S., Klotz, B., Valdes, B. E., & Agudelo, G. M. (2015). The gut microbiota of Colombians differs from that of Americans, Europeans and Asians. *BMC Microbiology*, *14*(1). https://doi.org/10.1186/s12866-014-0311-6

Fan, Y., & Pedersen, O. (2020). Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nature Reviews Microbiology 2020 19:1*, *19*(1), 55–71. https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9

Fasano, A. (2012). Leaky gut and autoimmune diseases. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, *42*(1). https://doi.org/10.1007/s12016-011-8291-x

Fernández Real, J. M., Moreno-Navarrete, J. M., & Manco, M. (2019). Iron influences on the Gut-Brain axis and development of type 2 diabetes. In *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* (Vol. 59, Issue 3). https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1376616

Fiorucci, S., Carino, A., Baldoni, M., Santucci, L., Costanzi, E., Graziosi, L., Distrutti, E., & Biagioli, M. (2021). Bile Acid Signaling in Inflammatory Bowel Diseases. In *Digestive Diseases and Sciences* (Vol. 66, Issue 3). https://doi.org/10.1007/s10620-020-06715-3

Flint, A., Raben, A., Rehfeld, J. F., Holst, J. J., & Astrup, A. (2000). The effect of glucagon-like peptide-1 on energy expenditure and substrate metabolism in humans. *International Journal of Obesity*, *24*(3). https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801126

Fujimori, S., Tatsuguchi, A., Gudis, K., Kishida, T., Mitsui, K., Ehara, A., Kobayashi, T., Sekita, Y., Seo, T., & Sakamoto, C. (2007). High dose probiotic and prebiotic cotherapy for remission induction of active Crohn's disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, *22*(8). https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04535.x

Fülling, C., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2019a). Gut Microbe to Brain Signaling: What Happens in Vagus…. In *Neuron* (Vol. 101, Issue 6). https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.02.008

Fülling, C., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2019b). Gut Microbe to Brain Signaling: What Happens in Vagus…. *Neuron*, *101*(6), 998–1002. https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2019.02.008

Gareau, M., Silva, M., & Perdue, M. (2008). Pathophysiological Mechanisms of Stress-Induced Intestina Damage. *Current Molecular Medicine*, *8*(4), 274–281. https://doi.org/10.2174/156652408784533760

Generoso, J. S., Giridharan, V. V., Lee, J., Macedo, D., & Barichello, T. (2021). The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders. In *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)* (Vol. 43, Issue 3). https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0987

Gonzalez-Santana, A., & Diaz Heijtz, R. (2020). Bacterial Peptidoglycans from Microbiota in Neurodevelopment and Behavior. In *Trends in Molecular Medicine* (Vol. 26, Issue 8). https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.05.003

Gózd-Barszczewska, A., Kozioł-Montewka, M., Barszczewski, P., Młodzińska, A., & Humińska, K. (2017). Gut microbiome as a biomarker of cardiometabolic disorders. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, *24*(3). https://doi.org/10.26444/aaem/75456

Grab, D. J., Perides, G., Dumler, J. S., Kim, K. J., Park, J., Kim, Y. V., Nikolskaia, O., Choi, K. S., Stins, M. F., & Kim, K. S. (2005). Borrelia burgdorferi, host-derived proteases, and the blood-brain barrier. *Infection and Immunity*, *73*(2). https://doi.org/10.1128/IAI.73.2.1014-1022.2005

Guarner, F., & Malagelada, J. R. (2003). Gut flora in health and disease. *The Lancet*, *361*(9356), 512–519. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12489-0

Guo, J., Han, X., Tan, H., Huang, W., You, Y., & Zhan, J. (2019). Blueberry Extract Improves Obesity through Regulation of the Gut Microbiota and Bile Acids via Pathways Involving FXR and TGR5. *IScience*, *19*. https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.08.020

Gurung, M., Li, Z., You, H., Rodrigues, R., Jump, D. B., Morgun, A., & Shulzhenko, N. (2020). Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*, *51*. https://doi.org/10.1016/J.EBIOM.2019.11.051/ATTACHMENT/CB942F49-C906-4922-A160-AC1B2D24B8E7/MMC1.XLSX

Haileselassie, Y., Fischbach, M. A., Sonnenburg, J. L., & Habtezion, A. (2020). Clinical and Translational Report Dysbiosis-Induced Secondary Bile Acid Deficiency Clinical andTranslational Report Dysbiosis-Induced Secondary Bile Acid Deficiency Promotes Intestinal Inflammation. *Cell Host and Microbe*, *0*(0).

Harpreet Kaur, Svetlana Golovko, Mikhail Y. Golovko, Surjeet Singh, D. C. D. and C. K. C. (2022). Erratum to "Effects of Probiotic Supplementation on Short Chain Fatty Acids in the AppNL–G–F Mouse Model of Alzheimer's Disease." *Journal of Alzheimer's Disease*, *86*(2). https://doi.org/10.3233/jad-229001

Hetzel, M., Brock, M., Selmer, T., Pierik, A. J., Golding, B. T., & Buckel, W. (2003). Acryloyl-CoA reductase from Clostridium propionicum: An enzyme complex of propionyl-CoA dehydrogenase and electron-transferring flavoprotein. *European Journal of Biochemistry*, *270*(5). https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2003.03450.x

Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., Morelli, L., Canani, R. B., Flint, H. J., Salminen, S., Calder, P. C., & Sanders, M. E. (2014). Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, *11*(8). https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66

Hoentjen, F., Welling, G. W., Harmsen, H. J. M., Zhang, X., Snart, J., Tannock, G. W., Lien, K., Churchill, T. A., Lupicki, M., & Dieleman, L. A. (2005). Reduction of colitis by prebiotics in HLA-B27 transgenic rats is associated with microflora changes and immunomodulation. *Inflammatory Bowel Diseases*, *11*(11). https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000183421.02316.d5

Holmes, E., Li, J. V., Marchesi, J. R., & Nicholson, J. K. (2012). Gut microbiota composition and activity in relation to host metabolic phenotype and disease risk. In *Cell Metabolism* (Vol. 16, Issue 5). https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.10.007

Hou, M., Xu, G., Ran, M., Luo, W., & Wang, H. (2021). APOE-ε4 Carrier Status and Gut Microbiota Dysbiosis in Patients With Alzheimer Disease. *Frontiers in Neuroscience*, *15*. https://doi.org/10.3389/fnins.2021.619051

Houser, M. C., & Tansey, M. G. (2017). The gut-brain axis: Is intestinal inflammation a silent driver of Parkinson's disease pathogenesis? In *npj Parkinson's Disease* (Vol. 3, Issue 1). https://doi.org/10.1038/s41531-016-0002-0

Hsiao, E. Y., McBride, S. W., Hsien, S., Sharon, G., Hyde, E. R., McCue, T., Codelli, J. A., Chow, J., Reisman, S. E., Petrosino, J. F., Patterson, P. H., & Mazmanian, S. K. (2013). Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*, *155*(7), 1451–1463. https://doi.org/10.1016/J.CELL.2013.11.024/ATTACHMENT/3C2F31F8-0226-47B8-A48E-AB542B8C7423/MMC2.ZIP

I., P., V., B., J., H., S., G., & A., H. (2017). Gut microbiome associated with cognitive and brain structural outcomes in apolipoprotein E4 variant. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *37*(1 Supplement 1).

Jaganathan, R., Ravindran, R., & Dhanasekaran, S. (2018). Emerging Role of Adipocytokines in Type 2 Diabetes as Mediators of Insulin Resistance and Cardiovascular Disease. In *Canadian Journal of Diabetes* (Vol. 42, Issue 4). https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.040

Jan, G., Belzacq, A. S., Haouzi, D., Rouault, A., Métivier, D., Kroemer, G., & Brenner, C. (2002). Propionibacteria induce apoptosis of colorectal carcinoma cells via short-chain fatty acids acting on mitochondria. *Cell Death and Differentiation*, *9*(2). https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4400935

Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., & Reddy, D. N. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology*, *21*(29). https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787

Jang, H. M., Lee, K. E., Lee, H. J., & Kim, D. H. (2018). Immobilization stress-induced Escherichia coli causes anxiety by inducing NF-κB activation through gut microbiota disturbance. *Scientific Reports*, *8*(1). https://doi.org/10.1038/s41598-018-31764-0

Janssen, A. W. F., & Kersten, S. (2017). Potential mediators linking gut bacteria to metabolic health: a critical view. In *Journal of Physiology* (Vol. 595, Issue 2). https://doi.org/10.1113/JP272476

Jumpertz, R., Le, D. S., Turnbaugh, P. J., Trinidad, C., Bogardus, C., Gordon, J. I., & Krakoff, J. (2011). Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*, *94*(1). https://doi.org/10.3945/ajcn.110.010132

Jung, D., Fantin, A. C., Scheurer, U., Fried, M., & Kullak-Ublick, G. A. (2004). Human ileal bile acid transporter gene ASBT (SLC10A2) is transactivated by the glucocorticoid receptor. *Gut*, *53*(1). https://doi.org/10.1136/gut.53.1.78

Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *The Lancet*, *386*(9996), 896–912. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3

Kaur, H., Nookala, S., Singh, S., Mukundan, S., Nagamoto-Combs, K., & Combs, C. K. (2021). Sex-dependent effects of intestinal microbiome manipulation in a mouse model of alzheimer's disease. *Cells*, *10*(9). https://doi.org/10.3390/cells10092370

Khanna, S., Vazquez-Baeza, Y., González, A., Weiss, S., Schmidt, B., Muñiz-Pedrogo, D. A., Rainey, J. F., Kammer, P., Nelson, H., Sadowsky, M., Khoruts, A., Farrugia, S. L., Knight, R.,

Pardi, D. S., & Kashyap, P. C. (2017). Changes in microbial ecology after fecal microbiota transplantation for recurrent C. difficile infection affected by underlying inflammatory bowel disease. *Microbiome*, *5*(1). https://doi.org/10.1186/S40168-017-0269-3

Kieler, I. N., Kamal, S. S., Vitger, A. D., Nielsen, D. S., Lauridsen, C., & Bjornvad, C. R. (2017). Gut microbiota composition may relate to weight loss rate in obese pet dogs. *Veterinary Medicine and Science*, *3*(4). https://doi.org/10.1002/vms3.80

Kilinçarslan, S., & Evrensel, A. (2020). Efecto del trasplante de microbiota fecal sobre los síntomas psiquiátricos de los pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria: estudio experimental. *Actas Españolas de Psiquiatría, ISSN 1139-9287, Vol. 48, Nº. 1, 2020, Págs. 1-7*, *48*(1).

Koh, A., De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P., & Bäckhed, F. (2016). From dietary fiber to host physiology: Short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. In *Cell* (Vol. 165, Issue 6). https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041

LeBlanc, J. G., Milani, C., de Giori, G. S., Sesma, F., van Sinderen, D., & Ventura, M. (2013). Bacteria as vitamin suppliers to their host: A gut microbiota perspective. In *Current Opinion in Biotechnology* (Vol. 24, Issue 2). https://doi.org/10.1016/j.copbio.2012.08.005

Li, N., Zhan, S., Tian, Z., Liu, C., Xie, Z., Zhang, S., Chen, M., Zeng, Z., & Zhuang, X. (2021). Alterations in Bile Acid Metabolism Associated with Inflammatory Bowel Disease. In *Inflammatory Bowel Diseases* (Vol. 27, Issue 9). https://doi.org/10.1093/ibd/izaa342

Li, Q., Chang, Y., Zhang, K., Chen, H., Tao, S., & Zhang, Z. (2020). Implication of the gut microbiome composition of type 2 diabetic patients from northern China. *Scientific Reports*, *10*(1). https://doi.org/10.1038/s41598-020-62224-3

Li, X., Li, Z., He, Y., Li, P., Zhou, H., & Zeng, N. (2020). Regional distribution of Christensenellaceae and its associations with metabolic syndrome based on a population-level analysis. *PeerJ*, *8*. https://doi.org/10.7717/peerj.9591

Lin, H. V., Frassetto, A., Kowalik, E. J., Nawrocki, A. R., Lu, M. M., Kosinski, J. R., Hubert, J. A., Szeto, D., Yao, X., Forrest, G., & Marsh, D. J. (2012). Butyrate and Propionate Protect against Diet-Induced Obesity and Regulate Gut Hormones via Free Fatty Acid Receptor 3-Independent Mechanisms. *PLoS ONE*, *7*(4), e35240. https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0035240

Liu, B. N., Liu, X. T., Liang, Z. H., & Wang, J. H. (2021). Gut microbiota in obesity. *World Journal of Gastroenterology*, *27*(25), 3837. https://doi.org/10.3748/WJG.V27.I25.3837

Liu, Y., Sanderson, D., Mian, M. F., McVey Neufeld, K. A., & Forsythe, P. (2021). Loss of vagal integrity disrupts immune components of the microbiota-gut-brain axis and inhibits the effect of Lactobacillus rhamnosus on behavior and the corticosterone stress response. *Neuropharmacology*, *195*. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108682

Louis, P., Duncan, S. H., McCrae, S. I., Millar, J., Jackson, M. S., & Flint, H. J. (2004). Restricted Distribution of the Butyrate Kinase Pathway among Butyrate-Producing Bacteria from the Human Colon. *Journal of Bacteriology*, *186*(7). https://doi.org/10.1128/JB.186.7.2099-2106.2004

Louis, P., & Flint, H. J. (2009). Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiology Letters*, *294*(1). https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2009.01514.x

Louis, P., & Flint, H. J. (2017). Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environmental Microbiology*, *19*(1), 29–41. https://doi.org/10.1111/1462-2920.13589

Luck, B., Engevik, M. A., Ganesh, B. P., Lackey, E. P., Lin, T., Balderas, M., Major, A., Runge, J., Luna, R. A., Sillitoe, R. V., & Versalovic, J. (2020). Bifidobacteria shape host neural circuits during postnatal development by promoting synapse formation and microglial function. *Scientific Reports*, *10*(1). https://doi.org/10.1038/s41598-020-64173-3

Lukovac, S., Belzer, C., Pellis, L., Keijser, B. J., de Vos, W. M., Montijn, R. C., & Roeselers, G. (2014). Differential modulation by Akkermansia muciniphila and faecalibacterium prausnitzii of host peripheral lipid metabolism and histone acetylation in mouse gut organoids. *MBio*, *5*(4). https://doi.org/10.1128/mBio.01438-14

Macfarlane, S., & Macfarlane, G. T. (2003). Regulation of short-chain fatty acid production. *Proceedings of the Nutrition Society*, *62*(1), 67–72. https://doi.org/10.1079/pns2002207

Macfarlane, S., & Macfarlane, G. T. (2006). Composition and metabolic activities of bacterial biofilms colonizing food residues in the human gut. *Applied and Environmental Microbiology*, *72*(9). https://doi.org/10.1128/AEM.00754-06

Madan, A., Thompson, D., Fowler, J. C., Ajami, N. J., Salas, R., Frueh, B. C., Bradshaw, M. R., Weinstein, B. L., Oldham, J. M., & Petrosino, J. F. (2020). The gut microbiota is associated with psychiatric symptom severity and treatment outcome among individuals with serious mental illness. *Journal of Affective Disorders*, *264*, 98–106. https://doi.org/10.1016/J.JAD.2019.12.020

Mäger, I., Roberts, T. C., Wood, M. J. A., & El Andaloussi, S. (2014). From gut to brain: Bioencapsulated therapeutic protein reduces amyloid load upon oral delivery. In *Molecular Therapy* (Vol. 22, Issue 3). https://doi.org/10.1038/mt.2014.13

Magnúsdóttir, S., Ravcheev, D., De Crécy-Lagard, V., & Thiele, I. (2015). Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests cooperation among gut microbes. *Frontiers in Genetics*, *6*(MAR). https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00148

Mancabelli, L., Tarracchini, C., Milani, C., Lugli, G. A., Fontana, F., Turroni, F., van Sinderen, D., & Ventura, M. (2020). Multi-population cohort meta-analysis of human intestinal microbiota in early life reveals the existence of infant community state types (ICSTs). *Computational and Structural Biotechnology Journal*, *18*. https://doi.org/10.1016/j.csbj.2020.08.028

Mandard, S., Zandbergen, F., Nguan, S. T., Escher, P., Patsouris, D., Koenig, W., Kleemann, R., Bakker, A., Veenman, F., Wahli, W., Müller, M., & Kersten, S. (2004). The direct peroxisome proliferator-activated receptor target fasting-induced adipose factor (FIAF/PGAR/ANGPTL4) is present in blood plasma as a truncated protein that is increased by fenofibrate treatment. *Journal of Biological Chemistry*, *279*(33). https://doi.org/10.1074/jbc.M403058200

Mangiola, F., Ianiro, G., Franceschi, F., Fagiuoli, S., Gasbarrini, G., & Gasbarrini, A. (2016). Gut microbiota in autism and mood disorders. In *World Journal of Gastroenterology* (Vol. 22, Issue 1). https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i1.361

Marques, T. M., Wall, R., Ross, R. P., Fitzgerald, G. F., Ryan, C. A., & Stanton, C. (2010). Programming infant gut microbiota: influence of dietary and environmental factors. *Current Opinion in Biotechnology*, *21*(2), 149–156. https://doi.org/10.1016/J.COPBIO.2010.03.020

Martin-Gallausiaux, C., Marinelli, L., Blottière, H. M., Larraufie, P., & Lapaque, N. (2021). SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proceedings of the Nutrition Society*, *80*(1). https://doi.org/10.1017/s0029665120006916

Martin, R., Makino, H., Yavuz, A. C., Ben-Amor, K., Roelofs, M., Ishikawa, E., Kubota, H., Swinkels, S., Sakai, T., Oishi, K., Kushiro, A., & Knol, J. (2016). Early-Life events, including mode of delivery and type of feeding, siblings and gender, shape the developing gut microbiota. *PLoS*

ONE, *11*(6). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158498

Mccartney, A. L., Wenzhi, W., & Tannock, G. W. (1996). Molecular analysis of the composition of the bifidobacterial and lactobacillus microflora of humans. *Applied and Environmental Microbiology*, *62*(12). https://doi.org/10.1128/aem.62.12.4608-4613.1996

McCreath, K. J., Espada, S., Gálvez, B. G., Benito, M., De Molina, A., Sepúlveda, P., & Cervera, A. M. (2015). Targeted disruption of the SUCNR1 metabolic receptor leads to dichotomous effects on obesity. *Diabetes*, *64*(4). https://doi.org/10.2337/db14-0346

Mcvey Neufeld, K. A., Mao, Y. K., Bienenstock, J., Foster, J. A., & Kunze, W. A. (2013). The microbiome is essential for normal gut intrinsic primary afferent neuron excitability in the mouse. *Neurogastroenterology and Motility*, *25*(2). https://doi.org/10.1111/nmo.12049

Medvecky, M., Cejkova, D., Polansky, O., Karasova, D., Kubasova, T., Cizek, A., & Rychlik, I. (2018). Whole genome sequencing and function prediction of 133 gut anaerobes isolated from chicken caecum in pure cultures. *BMC Genomics*, *19*(1). https://doi.org/10.1186/s12864-018-4959-4

Mentella, M. C., Scaldaferri, F., Pizzoferrato, M., Gasbarrini, A., & Miggiano, G. A. D. (2020). Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review. *Nutrients*, *12*(4). https://doi.org/10.3390/NU12040944

Miller, T. L., & Wolin, M. J. (1996). Pathways of acetate, propionate, and butyrate formation by the human fecal microbial flora. *Applied and Environmental Microbiology*, *62*(5), 1589. https://doi.org/10.1128/AEM.62.5.1589-1592.1996

Million, M., Maraninchi, M., Henry, M., Armougom, F., Richet, H., Carrieri, P., Valero, R., Raccah, D., Vialettes, B., & Raoult, D. (2012). Obesity-associated gut microbiota is enriched in Lactobacillus reuteri and depleted in Bifidobacterium animalis and Methanobrevibacter smithii.*International Journal of Obesity*, *36*(6). https://doi.org/10.1038/ijo.2011.153

Mitev, K., & Taleski, V. (2019). Association between the gut microbiota and obesity. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, *7*(12), 2050–2056. https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.586

Mizrahi-Man, O., Davenport, E. R., & Gilad, Y. (2013). Taxonomic Classification of Bacterial 16S rRNA Genes Using Short Sequencing Reads: Evaluation of Effective Study Designs. *PLoS ONE*, *8*(1). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053608

Morais, L. H., Schreiber, H. L., & Mazmanian, S. K. (2021). The gut microbiota–brain axis in behaviour and brain disorders. *Nature Reviews Microbiology*, *19*(4), 241–255. https://doi.org/10.1038/s41579-020-00460-0

Moreno-Indias, I., Cardona, F., Tinahones, F. J., & Queipo-Ortuño, M. I. (2014). Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in Microbiology*, *5*(APR). https://doi.org/10.3389/FMICB.2014.00190

Morris, G., Berk, M., Carvalho, A., Caso, J. R., Sanz, Y., Walder, K., & Maes, M. (2017). The Role of the Microbial Metabolites Including Tryptophan Catabolites and Short Chain Fatty Acids in the Pathophysiology of Immune-Inflammatory and Neuroimmune Disease. In *Molecular Neurobiology* (Vol. 54, Issue 6). https://doi.org/10.1007/s12035-016-0004-2

Morrow, L. E., Kollef, M. H., & Casale, T. B. (2010). Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: A blinded, randomized, controlled trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *182*(8). https://doi.org/10.1164/rccm.200912-1853OC

Morshedi, M., Saghafi-Asl, M., & Hosseinifard, E. S. (2020). The potential therapeutic effects of the

gut microbiome manipulation by synbiotic containing-Lactobacillus plantarum on neuropsychological performance of diabetic rats. *Journal of Translational Medicine*, *18*(1). https://doi.org/10.1186/s12967-019-02169-y

Nagpal, R., Wang, S., Ahmadi, S., Hayes, J., Gagliano, J., Subashchandrabose, S., Kitzman, D. W., Becton, T., Read, R., & Yadav, H. (2018). Human-origin probiotic cocktail increases short-chain fatty acid production via modulation of mice and human gut microbiome. *Scientific Reports*, *8*(1). https://doi.org/10.1038/s41598-018-30114-4

Nakkarach, A., Foo, H. L., Song, A. A. L., Mutalib, N. E. A., Nitisinprasert, S., & Withayagiat, U. (2021). Anti-cancer and anti-inflammatory effects elicited by short chain fatty acids produced by Escherichia coli isolated from healthy human gut microbiota. *Microbial Cell Factories*, *20*(1). https://doi.org/10.1186/s12934-020-01477-z

Neimark, E., Chen, F., Li, X., Magid, M. S., Alasio, T. M., Frankenberg, T., Sinha, J., Dawson, P. A., & Shneider, B. L. (2006). c-Fos Is a Critical Mediator of Inflammatory-Mediated Repression of the Apical Sodium-Dependent Bile Acid Transporter. *Gastroenterology*, *131*(2). https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.05.002

Nelson, K. E., Weinstock, G. M., Highlander, S. K., Worley, K. C., Creasy, H. H., Wortman, J. R., Rusch, D. B., Mitreva, M., Sodergren, E., Chinwalla, A. T., Feldgarden, M., Gevers, D., Haas, B. J., Madupu, R., Ward, D. V., Birren, B. W., Gibbs, R. A., Methe, B., Petrosino, J. F., … Zhu, D. (2010). A catalog of reference genomes from the human microbiome. *Science*, *328*(5981). https://doi.org/10.1126/science.1183605

Nicholson, J. K., Holmes, E., Kinross, J., Burcelin, R., Gibson, G., Jia, W., & Pettersson, S. (2012). Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*, *336*(6086), 1262–1267. https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1223813

Nishida, A., Inoue, R., Inatomi, O., Bamba, S., Naito, Y., & Andoh, A. (2018). Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. In *Clinical Journal of Gastroenterology* (Vol. 11, Issue 1). https://doi.org/10.1007/s12328-017-0813-5

Odenwald, M. A., & Turner, J. R. (2013). Intestinal Permeability Defects: Is It Time to Treat? *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *11*(9). https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.07.001

Onyszkiewicz, M., Gawrys-Kopczynska, M., Konopelski, P., Aleksandrowicz, M., Sawicka, A., Koźniewska, E., Samborowska, E., & Ufnal, M. (2019). Butyric acid, a gut bacteria metabolite, lowers arterial blood pressure via colon-vagus nerve signaling and GPR41/43 receptors. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, *471*(11–12). https://doi.org/10.1007/s00424-019-02322-y

Oróstica, L., García, P., Vera, C., García, V., Romero, C., & Vega, M. (2018). Effect of TNF-α on molecules related to the insulin action in endometrial cells exposed to hyperandrogenic and hyperinsulinic conditions characteristics of polycystic ovary syndrome. *Reproductive Sciences*, *25*(7). https://doi.org/10.1177/1933719117732157

Ouellette, A. J. (2011). Paneth cell α-defensins in enteric innate immunity. In *Cellular and Molecular Life Sciences* (Vol. 68, Issue 13). https://doi.org/10.1007/s00018-011-0714-6

Pabst, O., & Slack, E. (2020). IgA and the intestinal microbiota: the importance of being specific. In *Mucosal Immunology* (Vol. 13, Issue 1). https://doi.org/10.1038/s41385-019-0227-4

Pachikian, B. D., Druart, C., Catry, E., Bindels, L. B., Neyrinck, A. M., Larondelle, Y., Cani, P. D., & Delzenne, N. M. (2018). Implication of trans-11,trans-13 conjugated linoleic acid in the development of hepatic steatosis. *PLoS ONE*, *13*(2). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192447

Paiva, I. H. R., Duarte-Silva, E., & Peixoto, C. A. (2020). The role of prebiotics in cognition, anxiety, and depression. In *European Neuropsychopharmacology* (Vol. 34). https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.03.006

Parks, D. H., Chuvochina, M., Waite, D. W., Rinke, C., Skarshewski, A., Chaumeil, P. A., & Hugenholtz, P. (2018). A standardized bacterial taxonomy based on genome phylogeny substantially revises the tree of life. *Nature Biotechnology*, *36*(10), 996. https://doi.org/10.1038/nbt.4229

Pascual, V., Pozuelo, M., Borruel, N., Casellas, F., Campos, D., Santiago, A., Martinez, X., Varela, E., Sarrabayrouse, G., Machiels, K., Vermeire, S., Sokol, H., Guarner, F., & Manichanh, C. (2017). A microbial signature for Crohn's disease. *Gut*, *66*(5). https://doi.org/10.1136/gutjnl- 2016-313235

Pekkala, S., Munukka, E., Kong, L., Pöllänen, E., Autio, R., Roos, C., Wiklund, P., Fischer- Posovszky, P., Wabitsch, M., Alen, M., Huovinen, P., & Cheng, S. (2015). Toll-like receptor 5 in obesity: The role of gut microbiota and adipose tissue inflammation. *Obesity*, *23*(3). https://doi.org/10.1002/oby.20993

Peredo-Lovillo, A., Romero-Luna, H. E., & Jiménez-Fernández, M. (2020). Health promoting microbial metabolites produced by gut microbiota after prebiotics metabolism. In *Food Research International* (Vol. 136). https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109473

Pistollato, F., Cano, S. S., Elio, I., Vergara, M. M., Giampieri, F., & Battino, M. (2016). Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease. *Nutrition Reviews*, *74*(10). https://doi.org/10.1093/nutrit/nuw023

Plovier, H., Everard, A., Druart, C., Depommier, C., Van Hul, M., Geurts, L., Chilloux, J., Ottman, N., Duparc, T., Lichtenstein, L., Myridakis, A., Delzenne, N. M., Klievink, J., Bhattacharjee, A., Van Der Ark, K. C. H., Aalvink, S., Martinez, L. O., Dumas, M. E., Maiter, D., … Cani, P. D. (2017). A purified membrane protein from Akkermansia muciniphila or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nature Medicine*, *23*(1). https://doi.org/10.1038/nm.4236

Qiang, X., Liotta, A. S., Shiloach, J., Gutierrez, J. C., Wang, H., Ochani, M., Ochani, K., Yang, H., Rabin, A., Leroith, D., Lesniak, M. A., Böhm, M., Maaser, C., Kannengiesser, K., Donowitz, M., Rabizadeh, S., Czura, C. J., Tracey, K. J., Westlake, M., … Roth, J. (2017). New melanocortin-like peptide of E. coli can suppress inflammation via the mammalian melanocortin-1 receptor (MC1R): Possible endocrine-like function for microbes of the gut. *Npj Biofilms and Microbiomes*, *3*(1). https://doi.org/10.1038/s41522-017-0039-9

Ragsdale, S. W., & Pierce, E. (2008). Acetogenesis and the Wood-Ljungdahl Pathway of CO2 Fixation. *Biochimica et Biophysica Acta*, *1784*(12), 1873. https://doi.org/10.1016/J.BBAPAP.2008.08.012

Reichardt, N., Duncan, S. H., Young, P., Belenguer, A., McWilliam Leitch, C., Scott, K. P., Flint, H. J., & Louis, P. (2014). Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota. *ISME Journal*, *8*(6). https://doi.org/10.1038/ismej.2014.14

Rodríguez, J. M., Murphy, K., Stanton, C., Ross, R. P., Kober, O. I., Juge, N., Avershina, E., Rudi, K., Narbad, A., Jenmalm, M. C., Marchesi, J. R., & Collado, M. C. (2015). The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microbial Ecology in Health& Disease*, *26*(0). https://doi.org/10.3402/MEHD.V26.26050

Romanitsa, A. I., Nemchenko, U. M., Pogodina, A. V., Grigorova, E. V., Belkova, N. L., Voropaeva, N. M., Grigoryeva, E. A., Savelkaeva, M. V., & Rychkova, L. V. (2021). Associations of clinical features of functional bowel disorders with gut microbiota characteristics in adolescents: A pilot

study. *Acta Biomedica Scientifica*, *6*(6). https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.6-2.8

Rosado, E. L., & Crovesy, L. (2019). Gut microbiota modulation with probiotic or symbiotic in weight loss in women with obesity. *Obes. Facts*, *12*.

Rüb, A. M., Tsakmaklis, A., Gräfe, S. K., Simon, M. C., Vehreschild, M. J. G. T., & Wuethrich, I. (2021). Biomarkers of human gut microbiota diversity and dysbiosis. In *Biomarkers in Medicine* (Vol. 15, Issue 2). https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0353

Ryan, J. J., Monteagudo-Mera, A., Contractor, N., & Gibson, G. R. (2021). Impact of 2′-fucosyllactose on gut microbiota composition in adults with chronic gastrointestinal conditions: Batch culture fermentation model and pilot clinical trial findings. *Nutrients*, *13*(3). https://doi.org/10.3390/nu13030938

Sakakibara, S., Yamauchi, T., Oshima, Y., Tsukamoto, Y., & Kadowaki, T. (2006). Acetic acid activates hepatic AMPK and reduces hyperglycemia in diabetic KK-A(y) mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *344*(2). https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.03.176

Saltiel, A. R., & Olefsky, J. M. (2017). Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. In *Journal of Clinical Investigation* (Vol. 127, Issue 1). https://doi.org/10.1172/JCI92035

Sampson, T. R., Challis, C., Jain, N., Moiseyenko, A., Ladinsky, M. S., Shastri, G. G., Thron, T., Needham, B. D., Horvath, I., Debelius, J. W., Janssen, S., Knight, R., Wittung-Stafshede, P., Gradinaru, V., Chapman, M., & Mazmanian, S. K. (2020). A gut bacterial amyloid promotes a-synuclein aggregation and motor impairment in mice. *ELife*, *9*. https://doi.org/10.7554/eLife.53111

Sankarasubramanian, J., Ahmad, R., Avuthu, N., Singh, A. B., & Guda, C. (2020). Gut Microbiota and Metabolic Specificity in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. In *Frontiers in Medicine* (Vol. 7). https://doi.org/10.3389/fmed.2020.606298

Schaupp, A., & Ljungdahl, L. G. (1974). Purification and properties of acetate kinase from Clostridium thermoaceticum. *Archives of Microbiology*, *100*(1). https://doi.org/10.1007/BF00446312

Scheperjans, F., Aho, V., Pereira, P. A. B., Koskinen, K., Paulin, L., Pekkonen, E., Haapaniemi, E., Kaakkola, S., Eerola-Rautio, J., Pohja, M., Kinnunen, E., Murros, K., & Auvinen, P. (2015). Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Movement Disorders*, *30*(3). https://doi.org/10.1002/mds.26069

Scott, K. P., Martin, J. C., Campbell, G., Mayer, C. D., & Flint, H. J. (2006). Whole-genome transcription profiling reveals genes up-regulated by growth on fucose in the human gut bacterium "Roseburia inulinivorans." *Journal of Bacteriology*, *188*(12). https://doi.org/10.1128/JB.00137-06

Seekatz, A. M., Schnizlein, M. K., Koenigsknecht, M. J., Baker, J. R., Hasler, W. L., Bleske, B. E., Young, V. B., & Sun, D. (2019). Spatial and Temporal Analysis of the Stomach and Small-Intestinal Microbiota in Fasted Healthy Humans. *MSphere*, *4*(2). https://doi.org/10.1128/msphere.00126-19

Segata, N., Izard, J., Waldron, L., Gevers, D., Miropolsky, L., Garrett, W. S., & Huttenhower, C. (2011). Metagenomic biomarker discovery and explanation. *Genome Biology*, *12*(6). https://doi.org/10.1186/gb-2011-12 6-r60

Sgritta, M., Dooling, S. W., Buffington, S. A., Momin, E. N., Francis, M. B., Britton, R. A., & Costa-Mattioli, M. (2019). Mechanisms underlying microbial-mediated changes in social behavior in mouse models of Autism Spectrum Disorder. *Neuron*, *101*(2), 246.

https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2018.11.018

Shi, J., Xie, Q., Yue, Y., Chen, Q., Zhao, L., Evivie, S. E., Li, B., & Huo, G. (2021). Gut microbiota modulation and anti-inflammatory properties of mixed lactobacilli in dextran sodium sulfate-induced colitis in mice. *Food and Function*, *12*(11). https://doi.org/10.1039/d1fo00317h

Slatko, B. E., Gardner, A. F., & Ausubel, F. M. (2018). Overview of Next-Generation Sequencing Technologies. *Current Protocols in Molecular Biology*, *122*(1). https://doi.org/10.1002/cpmb.59

Śliżewska, K., Markowiak-Kopeć, P., & Śliżewska, W. (2020). The Role of Probiotics in Cancer Prevention. *Cancers 2021, Vol. 13, Page 20*, *13*(1), 20. https://doi.org/10.3390/CANCERS13010020

Smith, C., Berzins, K., Rodrigues, D. M., Sousa, A. J., Sherman, P. M., Barrett, K. E., & Gareau, M. G. (2013). Tu1979 Probiotics Can Normalize the Gut-Brain Axis in Immunodeficient Mice. *Gastroenterology*, *144*(5). https://doi.org/10.1016/s0016-5085(13)63335-1

Sun, L., Ma, L., Zhang, H., Cao, Y., Wang, C., Hou, N., Huang, N., von Deneen, K. M., Zhao, C., Shi, Y., Pan, Y., Wang, M., Ji, G., & Nie, Y. (2019). FTO deficiency reduces anxiety- and depression-like behaviors in mice via alterations in gut microbiota. *Theranostics*, *9*(3). https://doi.org/10.7150/thno.31562

Sun, N., Hu, H., Wang, F., Li, L., Zhu, W., Shen, Y., Xiu, J., & Xu, Q. (2021). Antibiotic-induced microbiome depletion in adult mice disrupts blood-brain barrier and facilitates brain infiltration of monocytes after bone-marrow transplantation. *Brain, Behavior, and Immunity*, *92*. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.11.032

Tabasi, M., Eybpoosh, S., Siadat, S. D., Elyasinia, F., Soroush, A., & Bouzari, S. (2021). Modulation of the Gut Microbiota and Serum Biomarkers After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: a 1-Year Follow-Up Study. *Obesity Surgery*, *31*(5). https://doi.org/10.1007/s11695-020-05139-2

Tan, M. J., Teo, Z., Sng, M. K., Zhu, P., & Tan, N. S. (2012). Emerging roles of angiopoietin-like 4 in human cancer. In *Molecular Cancer Research* (Vol. 10, Issue 6). https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-11-0519

Tennoune, N., Chan, P., Breton, J., Legrand, R., Chabane, Y. N., Akkermann, K., Järv, A., Ouelaa, W., Takagi, K., Ghouzali, I., Francois, M., Lucas, N., Bole-Feysot, C., Pestel-Caron, M., do Rego, J. C., Vaudry, D., Harro, J., Dé, E., Déchelotte, P., & Fetissov, S. O. (2014). Bacterial ClpB heat-shock protein, an antigen-mimetic of the anorexigenic peptide α-MSH, at the originof eating disorders. *Translational Psychiatry*, *4*. https://doi.org/10.1038/tp.2014.98

Thursby, E., & Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. In *Biochemical Journal* (Vol. 474, Issue 11). https://doi.org/10.1042/BCJ20160510

Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., & Gordon, J. I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, *444*(7122), 1027–1031. https://doi.org/10.1038/nature05414

Valdes, A. M., Walter, J., Segal, E., & Spector, T. D. (2018). Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*, *361*, 36–44. https://doi.org/10.1136/BMJ.K2179

Valdovinos-Díaz, M. (2013). Intestinal microbiota in digestive disorders. Probiotics, prebiotics and symbiotics. *Revista de Gastroenterologia de Mexico*, *78*. https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2013.06.008

Vancamelbeke, M., & Vermeire, S. (2017). The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, *11*(9), 821.

https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1343143

Vascellari, S., Palmas, V., Melis, M., Pisanu, S., Cusano, R., Uva, P., Perra, D., Madau, V., Sarchioto, M., Oppo, V., Simola, N., Morelli, M., Santoru, M. L., Atzori, L., Melis, M., Cossu, G., & Manzin, A. (2020). Gut Microbiota and Metabolome Alterations Associated with Parkinson's Disease. *MSystems*, *5*(5). https://doi.org/10.1128/msystems.00561-20

Venema, K. (2010). Role of gut microbiota in the control of energy and carbohydrate metabolism. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, *13*(4), 432–438. https://doi.org/10.1097/MCO.0B013E32833A8B60

Verhaar, B. J. H., Hendriksen, H. M. A., de Leeuw, F. A., Doorduijn, A. S., van Leeuwenstijn, M., Teunissen, C. E., Barkhof, F., Scheltens, P., Kraaij, R., van Duijn, C. M., Nieuwdorp, M., Muller, M., & van der Flier, W. M. (2022). Gut Microbiota Composition Is Related to AD PathologVerhaar, B. J. H., Hendriksen, H. M. A., de Leeuw, F. A., Doorduijn, A. S., van Leeuwenstijn, M., Teunissen, C. E., Barkhof, F., Scheltens, P., Kraaij, R., van Duijn, C. M., Nieuwdorp, M., Muller, M., &. *Frontiers in Immunology*, *12*. https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.794519/FULL

Virtue, A. T., McCright, S. J., Wright, J. M., Jimenez, M. T., Mowel, W. K., Kotzin, J. J., Joannas, L., Basavappa, M. G., Spencer, S. P., Clark, M. L., Eisennagel, S. H., Williams, A., Levy, M., Manne, S., Henrickson, S. E., John Wherry, E., Thaiss, C. A., Elinav, E., & Henao-Mejia, J. (2019). The gut microbiota regulates white adipose tissue inflammation and obesity via a family of microRNAs. *Science Translational Medicine*, *11*(496). https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aav1892

Vital, M., Howe, A. C., & Tiedje, J. M. (2014). Revealing the bacterial butyrate synthesis pathways by analyzing (meta)genomic data. *MBio*, *5*(2). https://doi.org/10.1128/MBIO.00889-14

Wang, H. X., & Wang, Y. P. (2016). Gut Microbiota-brain Axis. *Chinese Medical Journal*, *129*(19), 2373. https://doi.org/10.4103/0366-6999.190667

Wang, J., Qin, J., Li, Y., Cai, Z., Li, S., Zhu, J., Zhang, F., Liang, S., Zhang, W., Guan, Y., Shen, D., Peng, Y., Zhang, D., Jie, Z., Wu, W., Qin, Y., Xue, W., Li, J., Han, L., … Wang, J. (2012). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, *490*(7418). https://doi.org/10.1038/nature11450

Wells, J. E., & Hylemon, P. B. (2000). Identification and characterization of a bile acid 7alpha-dehydroxylation operon in Clostridium sp. strain TO-931, a highly active 7alpha-dehydroxylating strain isolated from human feces. *Applied and Environmental Microbiology*, *66*(3), 1107–1113. https://doi.org/10.1128/AEM.66.3.1107-1113.2000

Wu, H., Tremaroli, V., Schmidt, C., Lundqvist, A., Olsson, L. M., Krämer, M., Gummesson, A., Perkins, R., Bergström, G., & Bäckhed, F. (2020). The Gut Microbiota in Prediabetes and Diabetes: A Population-Based Cross-Sectional Study. *Cell Metabolism*, *32*(3). https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.011

Xu, L., Ma, C., Huang, X., Yang, W., Chen, L., Bilotta, A. J., Yao, S., & Cong, Y. (2018). Microbiota metabolites short-chain fatty acid butyrate conditions intestinal epithelial cells to promote development of Treg cells and T cell IL-10 production. *The Journal of Immunology*, *200*(1 Supplement).

Yadav, H., Lee, J. H., Lloyd, J., Walter, P., & Rane, S. G. (2013). Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate-induced GLP-1 hormone secretion. *Journal of Biological Chemistry*, *288*(35). https://doi.org/10.1074/jbc.M113.452516

Yamashiro, Y. (2018). Gut Microbiota in Health and Disease. In *Annals of Nutrition and Metabolism*

(Vol. 71, Issues 3–4). https://doi.org/10.1159/000481627

Yan, L., Yang, C., & Tang, J. (2013). Disruption of the intestinal mucosal barrier in Candida albicans infections. In *Microbiological Research* (Vol. 168, Issue 7). https://doi.org/10.1016/j.micres.2013.02.008

Yang, L. L., Millischer, V., Rodin, S., MacFabe, D. F., Villaescusa, J. C., & Lavebratt, C. (2020). Enteric short-chain fatty acids promote proliferation of human neural progenitor cells. *Journal of Neurochemistry*, *154*(6). https://doi.org/10.1111/jnc.14928

Yoshii, K., Hosomi, K., Sawane, K., & Kunisawa, J. (2019). Metabolism of dietary and microbial vitamin b family in the regulation of host immunity. In *Frontiers in Nutrition* (Vol. 6). https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00048

Yuille, S., Reichardt, N., Panda, S., Dunbar, H., & Mulder, I. E. (2018). Human gut bacteria as potent class I histone deacetylase inhibitors in vitro through production of butyric acid and valeric acid. *PLoS ONE*, *13*(7). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201073

Zhang, Q., Zou, R., Guo, M., Duan, M., Li, Q., & Zheng, H. (2021). Comparison of gut microbiota between adults with autism spectrum disorder and obese adults. *PeerJ*, *9*. https://doi.org/10.7717/peerj.10946

Zhao, J., Wang, L., Cheng, S., Zhang, Y., Yang, M., Fang, R., Li, H., Man, C., & Jiang, Y. (2022). A Potential Synbiotic Strategy for the Prevention of Type 2 Diabetes: Lactobacillus paracasei JY062 and Exopolysaccharide Isolated from Lactobacillus plantarum JY039. *Nutrients*, *14*(2). https://doi.org/10.3390/nu14020377

Zheng, Z., Lyu, W., Ren, Y., Li, X., Zhao, S., Yang, H., & Xiao, Y. (2021). Allobaculum Involves in the Modulation of Intestinal ANGPTLT4 Expression in Mice Treated by High-Fat Diet. *Frontiers in Nutrition*, *8*. https://doi.org/10.3389/fnut.2021.690138

Zhou, H., Tai, J., Xu, H., Lu, X., & Meng, D. (2019). Xanthoceraside could ameliorate Alzheimer's disease symptoms of rats by affecting the gut microbiota composition and modulating the endogenous metabolite levels. *Frontiers in Pharmacology*, *10*. https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01035

Zhou, Y., He, Y., Liu, L., Zhou, W., Wang, P., Hu, H., Nie, Y., & Chen, Y. (2021). Alterations in Gut Microbial Communities Across Anatomical Locations in Inflammatory Bowel Diseases. *Frontiers in Nutrition*, *8*. https://doi.org/10.3389/fnut.2021.615064

Zhuang, X., Liu, C., Zhan, S., Tian, Z., Li, N., Mao, R., Zeng, Z., & Chen, M. (2021). Gut Microbiota Profile in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. In *Frontiers in Pediatrics* (Vol. 9). https://doi.org/10.3389/fped.2021.626232