

REPERCUSIONES DE LA DIETA SOBRE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y SU RELACIÓN CON EFECTOS EN LA SALUD. MICROBIOTA Y SISTEMA INMUNE EN RATAS WISTAR (PRIMERA PARTE)

REPERCUSSIONS OF THE DIET ON THE INTESTINAL MICROBIOTA AND ITS RELATIONSHIP WITH EFFECTS ON HEALTH. MICROBIOTA AND IMMUNE SYSTEM IN WISTAR RATS (FIRST PART)

Ivador Negrete-Lira*
Rolando Salvador García-Gómez
María del Carmen Durán-Domínguez-de-Bazúa

Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química, Departamento de Ingeniería Química, Laboratorios 301, 302 y 303 de Ingeniería Química Ambiental y de Química Ambiental, Edificio E-3 Alimentos y Química Ambiental, Conjunto E, Circuito de la Investigación Científica s/n, Ciudad Universitaria, 04510 Ciudad de México, México

*Autor de correspondencia: : salvador.nl538@gmail.com
rolandogarciagomez@quimica.unam.mx
mcduran@quimica.unam.mx

<https://orcid.org/0000-0001-9509-908X>

Recibido: 4. Noviembre.2024
Revisado: 30. Junio.2024
Publicado: 30. Agosto.2025

A11N93.25/1011

Resumen (3 partes)

La salud es un tema importante para la vida de los seres humanos y hasta relativamente pocos años se ha encontrado que la microbiota intestinal o flora microbiana que simbióticamente coexiste con ellos tiene una estrecha relación con la dieta y la salud holística del Homo sapiens. Por cuestiones éticas, las ratas de la estirpe Wistar ha sido desde hace más de un siglo el objeto de estudio y en esta breve revisión bibliográfica dividida en tres partes, el objetivo global fue buscar las posibles relaciones de la dieta desde el nacimiento hasta la senectud sobre la microbiota intestinal. En la primera parte se abordaron sus efectos en el sistema inmunológico y digestivo y se buscaron estudios sobre organismos carentes de microbiota u “organismos libres de gérmenes” (“germ free” en inglés) desde el punto de vista de la salud. En la segunda parte se dio particular importancia a los estudios sobre los efectos sobre la microbiota intestinal de los aditivos alimentarios por sus amplias aplicaciones en la industria alimentaria y bebidas no alcohólicas, así como sobre cambios fisiológicos, metabólicos o nutricionales provocados por diversas enfermedades que afectan la salud del hospedero o anfitrión. En la tercera parte se buscaron también estudios sobre probióticos y prebióticos específicos que mejoren o mantengan la eubiosis (equilibrio en la microbiota) y se dan pautas para mejorarla a través de la medicina preventiva. Pudo constatarse en estos tres enfoques que, para la primera parte, la dieta repercute en el desarrollo completo del tracto gastrointestinal desde el momento de nacer, así como en el funcionamiento del sistema inmunológico. Los organismos carentes de microbiota u “organismos libres de gérmenes” (“germ free” en inglés) tienen problemas de salud a lo largo de su vida. En la segunda parte, los aditivos alimentarios como los edulcorantes y los conservadores demostraron tener efectos negativos sobre la microbiota intestinal. La disbiosis intestinal puede promover desregulaciones en el organismo provocando inflamaciones sistémicas, así como enfermedades autoinmunes o mal funcionamiento inmunitario. Finalmente, en la tercera parte, se encontró que la inmunoregulación es de suma importancia para un sano funcionamiento del sistema inmune aún en individuos sanos mediante probióticos, prebióticos y alimentos especializados. Algunos estudios recomiendan que la medicina preventiva considere las relaciones entre la microbiota intestinal y el resto de los sistemas del hospedero (anfitrión).

Palabras clave: Microbiota intestinal; ratas de la estirpe Wistar; eubiosis; disbiosis; aditivos alimentarios; sistema inmunológico; desarrollo y funcionamiento del sistema inmune.

Nota: Estas tres contribuciones están basadas en la tesis profesional del primer autor. Algunas partes están transcritas de ese libro. De acuerdo con los tiempos actuales en que se están usando paqueterías que detectan similitudes, obviamente, estas transcripciones aparecerían en un análisis empleando estas paqueterías. Los dos coautores, que fueron sus asesores, consideran que esto es aceptable. Los tres autores invitan a las y los lectores(as) a leer la tesis en TESUNAM si desean ampliar lo presentado en estas tres contribuciones

(132.248.9.195/ptd2022/noviembre/0833114/Index.html)

Abstract (Three parts)

Health is an important issue for the life of human beings. Until relatively few years, it has been found that the intestinal microbiota or microbial flora that symbiotically coexists with them has a close relationship with the diet and holistic health of Homo sapiens. For ethical reasons, rats of the Wistar strain have been the object of study for more than a century. In this brief bibliographic review divided into three parts, the overall objective was to search for the possible relationships of the diet from birth to senescence on the intestinal microbiota. In the first part, its effects on the immune and digestive systems were addressed. In the second part, particular importance was given to studies on the effects of food additives on the intestinal microbiota due to their wide applications in the food and non-alcoholic beverage industry. Also, on physiological, metabolic or nutritional changes caused by various diseases that affect the health of the host. In the third part, studies were also sought on specific probiotics and prebiotics that improve or maintain eubiosis (balance in the microbiota) and guidelines are given to improve it through preventive medicine. It could be seen in these three approaches that, for the first part, diet has an impact on the complete development of the gastrointestinal tract from the moment of birth, as well as on the functioning of the immune system. Organisms lacking microbiota or "germ-free organisms" have health problems throughout their lives. In the second part, food additives such as sweeteners and preservatives were shown to have negative effects on the intestinal microbiota. Intestinal dysbiosis can promote deregulation in the body, causing systemic inflammation, as well as autoimmune diseases or immune malfunction. Finally, in the third part, it was found that immunoregulation is of utmost importance for a healthy functioning of the immune system even in healthy individuals through probiotics, prebiotics and specialized foods. Some studies recommend that preventive medicine consider the relationships between the intestinal microbiota and the rest of the host systems.

Keywords: Intestinal microbiota, Wistar rats, food additives, immune system, development and functioning of the immune system

Note: These three contributions are based on the professional thesis of the first author. Some parts are transcribed from that book. In accordance with the current times in which packages that detect similarities are being used, obviously, these transcripts would appear in an analysis using these packages. The two co-authors, who were his advisors, consider this to be acceptable. The three authors invite readers to read the thesis in TESIUNAM if they wish to expand on what is presented in these three contributions

(132.248.9.195/ptd2022/noviembre/0833114/Index.html)

Introducción

Los seres humanos cuentan con alrededor de 20,000 genes, según el Proyecto del Genoma Humano (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK132204/>) que codifican productos funcionales como son las proteínas y, entre ellos, están los genes necesarios para realizar la digestión. En contraste, el genoma de los consorcios bacterianos posee una cantidad mucho mayor (más de 300 veces) y, por ende, es posible esperar que dicho genoma aporte una mayor cantidad de proteínas digestivas necesarias para el ser humano. Un ejemplo concreto son las enzimas que ayudan a metabolizar a los carbohidratos. El ser humano únicamente produce 17 de (https://fmvz.unam.mx/fmvz/p_estudios/apuntes_bioquimica/Unidad_8.pdf) estas enzimas con su genoma, mientras que los microorganismos presentes en el tracto digestivo producen cerca de 200 enzimas activas para metabolizarlos (Merino-Rivera et al., 2021). El avance de las ciencias 'ómicas' (en particular las tecnologías de secuenciación), permiten tener una visión más amplia, así como una descripción detallada de los diferentes miembros que forman la comunidad bacteriana y de su abundancia relativa. Esto no sucedía con anterioridad debido a las limitaciones de las técnicas tradicionales, las cuales han ido evolucionando a lo largo del tiempo (Korpela, 2018; Robles-Alonso y Guarner, 2013).

La microbiota intestinal se define como el conjunto de microorganismos tales como bacterias, levaduras, virus y algunas arqueas que viven en el intestino. La mayor parte de ella reside en el intestino grueso, en donde se ubica principalmente la biodegradación bacteriana (Korpela, 2018). Los microorganismos juegan un papel muy importante, especialmente en la síntesis de vitaminas, la protección contra microorganismos patógenos y la mejora sobre el funcionamiento del sistema inmune (Gual-Grau, 2019).

Antes se le denominaba flora bacteriana o flora intestinal y tiene una relación de simbiosis tanto de tipo comensal como de mutualismo. Este último es lo mejor ya que el mutualismo es una interacción biológica entre individuos de diferentes especies, en donde ambos se benefician

y mejoran su aptitud biológica o eubiosis (Figuras 1a,b). La de tipo comensal no es deseable, puesto que estas especies predominan y deterioran la salud del hospedero o anfitrión.

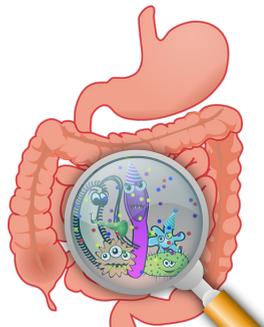


Figura 1a. Caricatura de la simbiosis del aparato digestivo humano y su microbiota (Wikipedia, 2024)

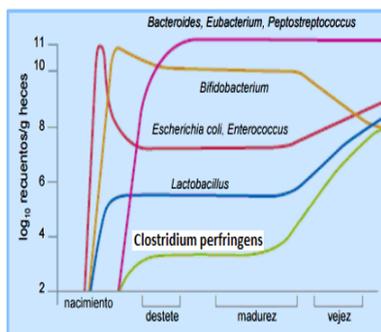


Figura 1b. Evolución de la microbiota a lo largo de la vida humana (Delgado-Palacio, 2005, de Mitsuoka, 1992)

Del mismo modo, la falta de la microbiota intestinal o de su correcta colonización en el intestino, produce diversas afectaciones, no solamente de salud, sino también del desarrollo integral de cada individuo (Cárdenas-Guzmán, 2024). Esto se menciona en la teoría de la higiene la cual supone que el exceso de limpieza y la disminución en la exposición a las bacterias a temprana edad, impide el correcto desarrollo de los mecanismos inmunoregulatorios, promoviendo respuestas proinflamatorias y efectos adversos de manera permanente (Strachan, 2000). Los

mamíferos que se desarrollan en condiciones libres de gérmenes (“germ free” en inglés) poseen un desarrollo corporal deficiente presentando una pared intestinal atrófica, un corazón, pulmones e hígado de baja masa, así como un sistema inmune inmaduro con niveles de inmunoglobulinas notablemente bajos. A su vez, los individuos libres de gérmenes se utilizan para diversos estudios por su fuerte respuesta ante algunas enfermedades como, por ejemplo, el cáncer. Esto ocurre debido a que su sistema inmune, el cual no ha sido entrenado, combate en ocasiones de manera más efectiva y eficiente este tipo de enfermedades llegando incluso a ser eximidos de presentar algunas enfermedades comunes que presentan algunos individuos convencionales (Icaza-Chávez, 2013; King y Russell, 2006; Li, 2014; Vanucci et al., 2007). También se da el caso contrario, de que los organismos libres de gérmenes son más débiles ante algunos tipos de cáncer y especialmente cuando presentan disbiosis a edades avanzadas (Biragyn y Ferrucci, 2018; Faustino-Rocha et al., 2023; Guo et al., 2022; Kustrimovic et al., 2023; Oseni et al., 2023).

El sistema inmune es el encargado de combatir enfermedades e infecciones, mostrando una relación estrecha con la microbiota intestinal y la dieta durante su etapa de maduración y desarrollo (Hansen et al., 2012; Hooper y Macpherson, 2010). El sistema inmune de la región intestinal es posiblemente la parte más compleja de todo el sistema, por lo que su estudio es importante, ya que es fundamental para el correcto desarrollo de todo el sistema inmune y de la salud en general. Por ello, la relación simbiótica inadecuada entre el hospedero y su microbiota pueden definir problemas para la salud, provocando diversas afectaciones, las cuales repercuten en la presencia de varias enfermedades (Hansen et al., 2012).

La microbiota tiene una cercana dependencia con los patrones dietéticos presentados a corto y largo plazo en la vida del individuo, ya que se ha demostrado en varias especies de mamíferos, que los cambios en la dieta influyen considerablemente en la composición y funcionamiento de la microbiota (Gual-Grau, 2019). Debido a esta dependencia resulta de gran importancia el estudio de los adi-

tivos alimentarios. Estas sustancias se encuentran presentes en prácticamente todos los productos elaborados por la industria alimentaria. Se emplean porque, supuestamente, generan ciertos beneficios en los productos, siendo uno de los principales el aumento de su vida de anaquel. Sin embargo, muchos de los aditivos alimentarios y sus combinaciones, aún requieren de pruebas que avalen su inocuidad y que no alteren el metabolismo, ya que estos aditivos pueden o no tener influencia en la microbiota intestinal (Cao et al., 2020).

Dada la naturaleza química de los aditivos, repercutirán en mayor o menor medida sobre la salud del individuo que los consuma. De la misma manera, las repercusiones sobre la microbiota intestinal de los aditivos alimentarios tienen muchas variables, como son las dosis, los tiempos de consumo, las formas de consumo, la matriz alimentaria donde se consumen, la edad del consumidor, así como posibles efectos sinérgicos entre varios de ellos. Algunos aditivos tienen consecuencias, no solamente sobre la microbiota intestinal, sino también sobre los órganos o células que producen cambios nutricionales y fisiológicos de interés. Debido a lo expuesto anteriormente, los estudios sobre los aditivos alimentarios son de suma importancia, aun cuando haya sido aprobado su uso y comercialización (Cao et al., 2020).

En el mismo contexto de investigación, se han encontrado fundamentos para afirmar la participación de la microbiota intestinal en diversas enfermedades, tales como la obesidad, la diabetes mellitus, el cáncer colorrectal o de próstata, la inflamación intestinal, descalcificaciones, enfermedades cardiovasculares e incluso repercusiones directas sobre enfermedades neurológicas, presentando nuevamente el énfasis en la salud humana (Cao et al., 2020).

Existen diversas enfermedades que se producen únicamente por deficiencias en la microbiota intestinal. Estas poseen un especial interés por las posibles aplicaciones en tratamientos médicos que puedan corregirlas. En este sentido, los investigadores recientemente han relacionado a las enfermedades autoinmunes con la

microbiota intestinal. Las estimulaciones provenientes de este conjunto microbiota-intestino junto con la permeabilidad intestinal y la llamada disbiosis podrían terminar en una sobreestimulación del sistema inmune y, por lo tanto, provocar que la inflamación sistémica termine dañando órganos o tejidos sanos (Opazo et al., 2018; Xu et al., 2019). Tanto la inmunidad sobreexpresada como la baja inmunidad pueden ser controladas o estimuladas con probióticos y prebióticos específicos. Lo anterior lo han señalado investigadores denominando este efecto como inmunomodulación. Este efecto funciona mediante la supresión o estimulación con fines benéficos al sistema inmune. Todo esto sucede a través del control relativo de la microbiota intestinal, ya sea con el uso de probióticos, prebióticos o incluso con alimentos que actúen de maneras similares, ya sea para un acompañamiento de un tratamiento médico o como un tratamiento preventivo natural (Borrueal, 2007; Shanahan, 2001).

Es por ello que el futuro de la medicina preventiva se basará quizás en estos parámetros biológicos de un individuo: La microbiota intestinal, la colonización del epitelio intestinal, la dieta y el correcto desarrollo del sistema inmune. Todos estos factores se vuelven el objeto de estudio de esta revisión bibliográfica, que se ha dividido en tres partes, siendo esta la primera, con sus distintas relaciones, características y consecuencias (Nagpal et al., 2014).

Con la finalidad de entender mejor los factores anteriormente propuestos, la comunidad científica ha optado por su estudio empleando animales modelo de laboratorio para comprender la influencia que tiene cada uno de los factores mencionados. Entre ellos, se encuentran las ratas de la estirpe Wistar debido a que estos animales modelo poseen una simi-

litud en cuanto a la fisiología y bioquímica humana, así como en el desarrollo de órganos clave para el funcionamiento de sus sistemas. Los efectos de los aditivos alimentarios podrían determinarse con la ayuda de algunas observaciones histológicas, inmunohistoquímicas entre otras técnicas. Particularmente, las similitudes de mayor interés en la comunidad científica han sido las provenientes de la fisiología de su sistema digestivo, de su sistema inmune (en relación con sus tejidos, células e incluso su diversidad de proteínas) y de ciertas proporciones de Phyla bacterianas. Con lo anterior es posible asociar los efectos de diversas enfermedades presentes en ellas. De igual modo que como sucede en los humanos, es así una manera sencilla de emular las condiciones que generan, curan o influyen sobre diversas enfermedades de interés en la investigación médica (Hernández-Hernández, 2018).

Consecuentemente, el objetivo de este artículo fue el de estudiar en un modelo animal las repercusiones sobre la microbiota intestinal y la maduración del sistema inmunológico. Dependiendo del tipo de dieta suministrada considerando si en la dieta se consumían diversos aditivos alimentarios y sus cambios en situaciones de eubiosis y disbiosis y abordando el desarrollo de exceso de masa corporal y obesidad, así como algunas enfermedades, la diabetes mellitus, el cáncer, la inflamación intestinal y la descalcificación. Esta primera parte abordó sus efectos en el sistema inmunológico y digestivo, dando una breve introducción sobre los animales modelo estudiados y se buscaron estudios sobre organismos carentes de microbiota u “organismos libres de gérmenes” (“germ free” en inglés) desde el punto de vista de la salud.

Revisión de la Literatura

Esta incluyó la búsqueda de información de manera digital (artículos de investigación y artículos de revisión) en las bases de datos de la Biblioteca Digital de la UNAM, BiDi (Elsevier Scopus, ScienceDi-

rect, Springer, ProQuest, SciFinder), en libros digitales consultados en la misma biblioteca y en bases de datos abiertos independientes de la UNAM. Debido a las características de confinamiento ocasio-

nadas por el COVID-19, no se planteó la obtención de datos experimentales de ningún tipo; por lo que el trabajo realizado fue de tipo documental. El procedimiento de ejecución fue el siguiente: Una vez que fueron encontrados los artículos de interés, se realizó su lectura, interpretación, análisis, abstracción y discernimiento de cada uno. Con ello, el enfoque que se buscó en esta primera parte de los tres artículos se encontró relacionado con los siguientes incisos:

- La relación de la microbiota intestinal con el desarrollo y maduración del sistema inmune en ratas hembra y macho
- El desarrollo de enfermedades autoinmunes, inflamatorias, intestinales, enfermedades no transmisibles y alergias con la microbiota intestinal
- Búsqueda de estudios sobre organismos carentes de microbiota u “organismos libres de gérmenes” (“germ free” en inglés) desde el punto de vista de la salud

Animal modelo (ratas de la estirpe Wistar)

Las ratas de la estirpe Wistar (Imagen 1) son ratas albinas que fueron desarrolladas en el Instituto Wistar de Filadelfia, Pensilvania, Estados Unidos, en 1906 (Hernández-Hernández, 2018).



Imagen 1. Rata de la estirpe Wistar (*Rattus norvegicus*) (cortesía de Vargas-Miranda et al., 2018)

Sistema digestivo de ratas de la estirpe Wistar

El sistema digestivo de las ratas Wistar es de los preferidos por la comunidad científica para estudiar la fisiología de la digestión. Poseen un sistema que se encuentra formado por órganos capacita-

dos en la recepción, reducción mecánica, digestión química, absorción del alimento y de la bebida, así como de la eliminación de residuos no absorbidos. En orden, las partes de este sistema son: Cavidad oral, esófago, duodeno, yeyuno, íleon, ciego, colon, recto y ano (Imagen 2).



Imagen 2. Órganos principales del sistema digestivo, enumerados de la siguiente forma: 1. Estómago, 2. Duodeno, 3. Yeyuno, 4. Íleon, 5. Ciego, 6. Colon (cortesía de Hernández-Hernández, 2018)

En la rata, el estómago tiene dos porciones, glandular y no glandular. También se encuentran como parte del sistema las glándulas salivales, el hígado y el páncreas, que vierten sus secreciones dentro del tubo digestivo (Hernández-Hernández, 2018). El sistema digestivo controla 5 funciones que son: Motilidad, secreción, digestión, absorción y almacenamiento. Estas son orquestadas por medio de un sistema intrínseco y extrínseco. Este está formado a su vez por dos componentes, nervios y secreciones endócrinas (Señales químicas secretadas en el torrente sanguíneo). Los elementos del sistema nervioso intrínseco se encuentran entre las distintas capas del tubo digestivo, mientras que las de control extrínseco, se encuentran fuera de las paredes del tracto digestivo. El sistema nervioso intrínseco presenta dos componentes: El sistema nervioso enteral y las hormonas digestivas (gastrina, péptido inhibidor gástrico, colecistocinina, secretina y motilina) (Hernández-Hernández, 2018).

Sistema inmune de las ratas Wistar

El sistema inmune de las ratas Wistar es análogo al del ser humano: Una red de células, tejidos y órganos especializados en reconocer sustancias extrañas y microorganismos patógenos, así como de

defender al cuerpo de ellos. Dichos órganos y tejidos incluyen a la médula ósea, el bazo, el timo, las amígdalas, las membranas mucosas, los ganglios linfáticos, el tejido linfoide y los vasos del sistema linfático. Existen referencias aproximadas de la composición de la subpoblación de los linfocitos presentes en sangre realizados mediante estudios citométricos en donde se aprecian diferencias que son únicamente dependientes del sexo de esta estirpe de ratas. Se ha observado que en las ratas macho existe un menor conteo de linfocitos de ayuda o "T-helpers" en inglés, y una mayor proporción de linfocitos reguladores "T". A su vez, existen recuentos más altos de células CD4+ (tipo específico de linfocitos que encabezan la lucha del organismo del individuo contra infecciones) en hembras y de células CD8+ (Tipo específico de linfocitos que pueden destruir células cancerosas y otros agentes patógenos invasores) en machos. Una de las partes de mayor importancia en esta investigación es el sistema inmunológico de la mucosa intestinal. Este sistema es el componente inmune más grande del cuerpo. Se encuentra formado por la mucosa asociada con el tejido linfoide o MALT (Mucosa-associated lymphoid tissue, por sus siglas en inglés) donde se encuentra aproximadamente la mitad de toda la población de linfocitos. Las células de este tejido linfoide se encuentran dispersas a lo largo de los tejidos de la mucosa y están dentro de una estructura especial en donde se desarrollan las respuestas inmunitarias. Estas células generan un efecto de inmunidad en todos los demás folículos linfáticos debido a sus efectos de circulación. El tejido MALT del sistema digestivo, se conforma principalmente por: a) El tejido linfoide asociado con el conducto salival (DALY) (Duct-associated lymphoid tissue, por sus siglas en inglés) y b) el tejido linfoide asociado con el intestino o GALT (Gut-associated lymphoid tissue, por sus siglas en inglés). Este último defiende a toda la región del intestino de infecciones o patologías. Una de las funciones principales de este tejido es producir y secretar inmunoglobulina A (IgA) a través de reacciones específicas de antígeno de superficies mucosas dependientes de linfocitos Th2 [aunque también pueden ocurrir reacciones mediadas por células t citotóxicas (Tipo de linfocitos especi-

ficos que pueden destruir ciertas células, como células extrañas, cancerosas o células infectadas por algún virus. Estas también suelen ser llamadas células T citolíticas) y linfocitos Th1]] (Elinav et al., 2013; Haley, 2003; Márquez et al., 2000; Ramiro-Puig et al., 2007; Ruiz-Iglesias et al., 2020). El tejido MALT se puede dividir por su funcionalidad en sitios efectores y sitios inductivos. Los sitios inductivos contienen tejidos linfoides secundarios, en los cuales ocurre el cambio de clase de inmunoglobulinas IgA y la expansión clonal (aumento del número de células por mitosis) de células B en respuesta a la activación de las células T específicas de antígenos (sustancias provenientes del ambiente, como virus, bacterias, sustancias químicas, provocando que el sistema inmune produzca anticuerpos en su intento de combatirla al reconocerla como sustancia extraña). Cuando cambian las células T y B estas pueden migrar a los sitios efectores, en los cuales, la IgA secretora o S-IgA es secretada a través del epitelio de la mucosa. En las ratas Wistar la S-IgA también puede ingresar al intestino mediante el conducto biliar extrahepático debido a que sus hepatocitos también producen componentes secretorios.

Los tipos de inmunoglobulinas presentes en diversas especies pueden ser comparados con fines prácticos, como se muestra en la Tabla 1, observando la similitud entre ratas y humanos (Elinav et al., 2013; Haley, 2003; Márquez et al., 2000; Ramiro-Puig et al., 2007; Ruiz-Iglesias et al., 2020).

Tabla 1. Inmunoglobulinas presentes en humanos, primates, ratones y ratas (modificada de Haley, 2003)

Especies	IgG	IgM	IgE	IgA	IgD
Humano	IgG1, IgG2, IgG3, IgG4	+	+	+	+
Rata	IgG1, IgG2a, IgG2b, IgGc, IgG3, IgG4.	+	+	+	+
Primates	+	+	+	+	
Ratón	IgG1, IgG2a, IgG2b.	+	+	+	

Donde * significa que se encuentra presente la inmunoglobulina indicada y + indica que no existen subtipos de IgG

La microbiota intestinal juega un papel de vital importancia en la nutrición, síntesis de vitaminas, protección contra microorganismos patógenos y mejora sobre el funcionamiento del sistema inmune (Gual-Grau, 2019).

El sistema inmune en la región intestinal es posiblemente la parte más compleja de todo el sistema, por lo que la relación simbiótica inadecuada entre el hospedero y su microbiota pueden definir problemas para la salud, provocando diversas afecciones que pueden repercutir en la presencia de enfermedades (Hansen et al., 2012).

En los últimos años, ha habido muchos avances en el estudio de la microbiota intestinal tanto en seres humanos como en ratas Wistar. También se han estudiado los efectos de la dieta sobre la microbiota intestinal y las repercusiones de la nutrición sobre el desarrollo del sistema inmunológico, relacionando la nutrición, la microbiota intestinal y el correcto desarrollo y funcionamiento del sistema inmunológico. La microbiota intestinal influye directamente sobre la homeostasis energética de los individuos, afectando directamente sobre el desarrollo

de obesidad y algunos trastornos metabólicos. De igual manera, la microbiota puede regular genes del hospedero que controlan algunos procesos metabólicos y alterar el fenotipo (Álvarez et al., 2021).

Muchos microorganismos de la microbiota intestinal están relacionados con el metabolismo de carbohidratos, como una fuente adicional de energía proveniente de la dieta. Del mismo modo, los péptidos producidos por microorganismos en el intestino producen alteraciones en el tejido adiposo y en la composición de los ácidos grasos.

La Figura 2a ofrece esta interrelación y la Figura 2b conjunta lo que se está viendo en este texto. La microbiota intestinal de estas ratas es similar a la del ser humano: Un conjunto de arqueas, bacterias, protozoarios, virus y hongos, cooperando en procesos de nutrición y brindando asistencia en el desarrollo del sistema inmune, así como en diversas funciones metabólicas. Las actuales tecnologías de secuenciación del gen 16S permiten obtener datos más cercanos a la realidad, consiguiendo expresar las poblaciones bacterianas del tracto digestivo con mayor facilidad (Hansen et al., 2012; Icaza-Chávez, 2013).

Lactancia materna

La lactancia materna durante los primeros meses de vida humana se realiza con la finalidad de obtener nutrientes y componentes bioactivos. Estos factores bioactivos transferidos por la madre son los necesarios para generar el correcto desarrollo de la mucosa intestinal, la microbiota y el sistema inmune del lactante (García-López, 2011; Torres-Castro et al., 2020).

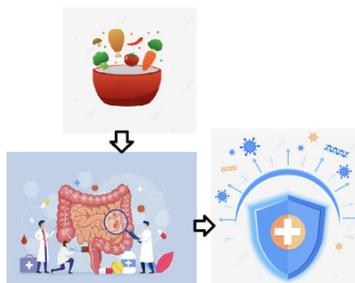


Figura 2a. Relación entre nutrición, la microbiota intestinal y el correcto desarrollo y funcionamiento del sistema inmunológico (elaboración propia con algunas imágenes tomadas de las redes de forma libre)

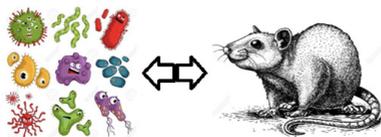


Figura 2b. La comunidad científica ha optado por las ratas de estirpe Wistar como modelo de laboratorio para el estudio de estas relaciones microbiota-sistema inmunológico, debido a las similitudes fisiológicas y bioquímicas con los individuos humanos (modificada de Hernández-Hernández, 2018)

Los factores de crecimiento transformante TGF- β 2 y EGF (Torres-Castro et al., 2018) son suplementados en la dieta y,

junto con la leche materna, solucionan desequilibrios de los linfocitos Th1 y Th2, evitando también la permeabilidad intestinal y previniendo la enterocolitis necrotizante (Mihatsch et al., 2011). La Figura 3 muestra a ratas lactantes (Espinoza, 2009).



Figura 3. Ratas lactantes con su madre (cortesía de Espinoza, 2009)

Importancia de la microbiota intestinal en el desarrollo fisiológico de los individuos

Organismos libres de gérmenes

Un organismo libre de gérmenes es aquel que nació por cesárea bajo condiciones estériles (aprovechando la aparente esterilidad del útero) y que, posterior a su nacimiento, fue mantenido en un área estéril y nutrido mediante alimentos esterilizados. En otras palabras, es un organismo que carece de microorganismos, virus, parásitos y cualquier otra forma de vida que no sea la del propio individuo (King y Russell, 2006). Cuando los roedores libres de gérmenes son alimentados con dietas con un alto contenido de grasas y carbohidratos, ganan un menor porcentaje de masa corporal. Además, en comparación con roedores convencionales se encuentran libres de la resistencia a la insulina. La microbiota intestinal de los roedores convencionales promueven el almacenamiento de triglicéridos circulantes en los adipocitos, mientras que los ratones libres de gérmenes tienen un aumento en la tasa de oxidación de ácidos grasos de hígado y de músculo (Li, 2014). La microbiota intestinal, como ya se mencionó, es una pieza clave en el correcto

desarrollo del tracto gastrointestinal, así como en la inmunomodulación de su mucosa junto con todos los beneficios previamente mencionados. Algunos estudios intentan encontrar la relación entre los organismos libres de gérmenes y la actividad del sistema inmune. Lo anterior sigue siendo aún un tema abierto a debate. No se sabe si es que repercute en todo el sistema inmune o solamente en la región asociada con el intestino (Vanucci et al., 2007). Se sospecha que las ratas libres de gérmenes pueden tener algunas diferencias fisiológicas con los individuos normales. Por ejemplo, hay descripciones de ratas libres de gérmenes con resistencia a la degeneración del miocardio (Tejido muscular del corazón que se encarga de bombear sangre por todo el sistema circulatorio mediante su contracción y relajación) que sí presentan sus análogas con presencia de gérmenes. En específico, las ratas Wistar libres de gérmenes son resistentes a la poliarteritis nodosa (vasculitis necrosante de arterias de bajo y mediano calibre, las

cuales producen eventualmente fallas multiorgánicas). No obstante, existen más problemas que ventajas en este tipo de organismos; un ejemplo de ello son las hemorragias espontáneas ocurridas por la hipovitaminosis de vitamina K. Estas hemorragias ocurren por la deficiencia en la producción de vitamina K y su baja asimilación debido a la ausencia de microbiota intestinal (King y Russell, 2006). En ratas libres de gérmenes, el ciego (parte del sistema digestivo) puede tener un tamaño 5 veces mayor al que se considera normal; debido a que la presión osmótica es mucho mayor al no contar con microorganismos y a que tiene una baja cantidad de iones en el agua contenida en el intestino. Asimismo, la pared intestinal es mucho más delgada que la común, lo cual provoca comúnmente que las ratas adultas tengan una rotación en el intestino, generando una torsión en los vasos sanguíneos y en el mesenterio, provocando una obstrucción intestinal (King y Russell, 2006). En ratas macho libres de gérmenes se ha reportado una alta prevalencia de cálculos renales (50% en hembras libres de gérmenes contra solamente 2%), atribuidos al aumento de calcio, citratos y pH en la orina. Sin embargo, estudios realizados con estas ratas demostraron que al dejar de ser libres de gérmenes y adquirir artificialmente una microbiota intestinal, se eliminaba el aumento de incidencia de formación de cálculos renales (King y Russell, 2006). Adicionalmente, las ratas libres de gérmenes presentan un corazón más pequeño, un bajo rendimiento cardíaco y un bajo consumo de oxígeno. En cuanto al desarrollo del sistema inmunológico, las ratas y los ratones libres de gérmenes presentan un tamaño reducido de las placas de Peyer y de ganglios linfáticos mesentéricos, así como también de cantidades muy reducidas de inmunoglobulinas IgA e IgM. Esto puede ser ocasionado debido a que la microbiota intestinal funciona como una fuente de señales reguladoras del sistema inmunológico y al no existir dichas señales, el sistema no se desarrolla de modo normal, manteniéndose justamente subdesarrollado. Existen poliglúcidos (los glúcidos son compuestos orgánicos cuyo monómero es la glucosa; hasta hace pocos años se usaba la palabra "sacáridos" pero la sacarosa es un glúcido formado por una glucosa y una fructosa por lo que estaba siendo usado impropriamente) bacteria-

nos como los de *Bacteroides fragilis*, que dirigen la maduración celular y física del sistema inmunológico, como la corrección de deficiencias entre Th1 y Th2 e incluso la formación de tejido linfóide. Los microorganismos intestinales también afectan el desarrollo de células T de la mucosa intestinal; así como de células mieloides y su activación en mamíferos recién nacidos, por lo que todos estos beneficios se traducen como defectos en las ratas libres de gérmenes (Li, 2014). Las ratas Wistar libres de gérmenes se han convertido en un modelo animal muy utilizado para el estudio de distintos tipos de cáncer como el de próstata y colorrectal. Esto es debido, en parte, a que su sistema inmune tiene una respuesta más activa que las ratas Wistar que poseen una microbiota intestinal, con hechos bastante particulares. Por ejemplo, las ratas libres de gérmenes no pueden desarrollar cáncer de oído al ser inducida la carcinogénesis. Además, presentan la aparición de cáncer y tumores de manera espontánea en varios otros sitios del organismo (Carter y Foster, 2006). Los datos de mayor relevancia en estos experimentos han demostrado que el sistema inmune actúa de manera distinta ante las mismas enfermedades en ratas Wistar libres de gérmenes que en ratas convencionales. Esto ha llevado a que el sistema inmune de las ratas libres de gérmenes se describa como un sistema inmune más "ingenuo" y mucho menos capacitado para su correcto funcionamiento. Esta evidencia remarca la importancia de la exposición a la multitud de microorganismos presentes en los diversos ambientes. De igual manera, Vannucci et al. (2007) sugieren el posible uso de prebióticos y probióticos específicos para regular la inmunomodulación ante enfermedades de manera específica, volviendo más eficiente el funcionamiento del sistema inmune. Existen estudios como el de Cinova et al. (2011), quienes buscaron asociar a la microbiota intestinal con enfermedades relacionadas con el consumo de alimentos. Estos autores observaron cambios producidos en el tejido intestinal debido a la enfermedad celiaca. Estos cambios se apreciaron en mayor grado en ratas Wistar libres de gérmenes. Además, se potencializó el efecto adverso en ratas que tenían microorganismos patógenos colonizando su tracto gastrointestinal.

Desarrollo y funcionamiento del sistema inmune en conjunto con la microbiota intestinal

El sistema inmune de las ratas no se encuentra completamente desarrollado al nacer y las células del sistema inmune, las inmunoglobulinas, tienen una actividad disminuida (Martin et al., 2010). Hay evidencias de la maduración y desarrollo del sistema inmune provocados por la exposición a agentes microbianos, dando la hipótesis de la higiene y los problemas de poblaciones con exceso de higiene (Devalapalli et al., 2006). Por ello, es importante la homeostasis inmunológica y el desarrollo gastrointestinal durante el primer año de vida (Martin et al., 2010). Hay cooperación y funcionamiento de la microbiota intestinal y el sistema inmune posterior a la maduración. Massot-Cladera et al. (2014) mencionan que alimentos, como el chocolate, al estar presente en la dieta regular de muchas personas, debería tener algún impacto en el sistema inmune. En su estudio de 2014 se presentan las repercusiones del consumo de polifenoles de cacao (en concentraciones de 0, 0.2, 0.4, 0.8%) en ratas hembra de la estirpe Wistar, demostrando que su consumo repercutió benéficamente en su sistema inmune gracias a los polifenoles contenidos en el alimento.

Wang et al. (2017) estudiaron los efectos sobre el sistema inmune y la microbiota intestinal al consumir el extracto de Echinacea purpúrea (Figura 4). Esta planta ha sido utilizada como medicina natural por nativos americanos y europeos por múltiples generaciones por sus distintas actividades biológicas. Actúa como antiinflamatorio, antioxidante y posee propiedades antibacterianas y de inmunomodulación. Wang et al., (2017) mencionan que Echinacea purpúrea se utiliza como un complemento alimenticio en enfermedades infecciosas para niños, ancianos y animales. Los compuestos presentes en Echinacea purpúrea a los cuales se les atribuyen los efectos inmunomoduladores son el ácido córico, ácido cafeico, diversos polifenoles, glicoproteínas y algunos poliglúcidos obtenidos a partir de sus raíces. Wang et al. (2017) compararon el consumo de Echinacea purpúrea con respecto de un fármaco llamado "Pidotimid®", el cual, está indicado para

problemas de inmunodeficiencia, alteraciones en madurez de linfocitos T, así como en necesidades de inmunoregulación. Las pruebas con Pidotimid® en ratas Wistar fueron con un grupo control joven y uno de edad más avanzada (14 semanas) durante 6 semanas con una dieta normal, comparando los efectos debidos al uso del fármaco versus los efectos del uso de la planta medicinal en ambos grupos. Echinacea purpurea y el fármaco Pidotimid® tuvieron una gran similitud en efectos inmunoreguladores sugiriendo que la hierba tuvo un efecto positivo sobre el sistema inmune. Además, Echinacea purpurea promueve la inmunidad y la reducción de la inflamación celular (Wang et al., 2017). Los cambios que provoca el consumo de E. purpurea en la microbiota intestinal de las ratas no fueron del todo favorables, ya que disminuyeron proporciones de géneros considerados como benéfico, por ejemplo el género Lactobacillus. Se observaron efectos similares entre E. purpurea y el fármaco Pidotimid®.

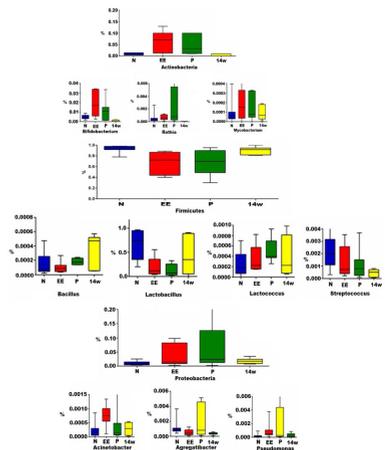


Figura 4. Abundancias relativas (%) de 3 grupos: Firmicutes, Proteobacteria y Actinobacteria de cada uno de 4 grupos distintos de ratas Wistar: N (control inmaduro), EE (Echinacea purpurea), P (pidotimid®) y 14w (control de 14 semanas) en el estudio de Wang y colaboradores (modificada de Wang et al., 2017)

La dosis empleada de extracto de Echinacea purpurea fue de 600 mg/kg contra 150 mg/kg del fármaco Pidotimod®. Por otro lado, también se observaron semejanzas en la madurez inmune con el control de 14 semanas. Por tanto, estos autores sugieren que Echinacea purpúrea podría conducir del estado juvenil al estado

maduro del sistema inmune. En un futuro, los perfiles metabólicos, así como un estudio más detallado de la microbiota intestinal, podrían conducir al descubrimiento del consumo de complementos alimenticios con el fin de producir la correcta maduración de este sistema (Wang et al., 2017).

Interacciones entre la microbiota intestinal y las regiones inmunes de órganos externos al intestino

La piel es un sistema dinámico que forma un equilibrio entre células T dependientes y Staphylococcus epidermidis, moduladas por el complejo mayor de histocompatibilidad (Zheng et al., 2020). El eje intestino-pulmón, donde metabolitos de señalización derivados del intestino promueven la hematopoyesis (producción de células sanguíneas, de hema, "sangre" y poiesis, "formación"; en el ser humano se lleva a cabo en la médula ósea durante toda la vida; siendo de los mecanismos más activos en cuanto a proliferación, puesto que diariamente se producen alrededor de 2.3×10^{11} eritrocitos, 2.3×10^{11} plaquetas y 7.3×10^{10} granulocitos, indispensables para mantener los valores normales de las células circulando en la sangre; no solamente la médula ósea es un órgano hematopoyético, pues durante la vida embrionaria y fetal otros órganos tienen esta función, la hematopoyesis inicia en el saco vitelino, alrededor de la segunda semana de gestación -fase mesoblástica-; continúa alrededor de la quinta semana en el hígado y posteriormente en el bazo, siendo estos dos los que toman esta función y son los responsables de la

hematopoyesis en el segundo trimestre del embarazo -fases hepática y esplénica-; la médula ósea inicia la producción sanguínea a partir del cuarto mes y continúa con esta función durante toda la vida de la persona -fase mieloide-; en condiciones patológicas el hígado y el bazo pueden recuperar su función hematopoyética después del nacimiento [https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1995§ionid=150301032] y producto de ella las células mieloides migran al pulmón confiriendo protección sobre inflamaciones de las vías respiratorias (Zheng et al., 2020) y el eje intestino-hígado, con patrones moleculares asociados con bacterias intestinales que influyen en el desarrollo de células hepáticas (Zheng et al., 2020) (Figura 5a).



Figura 5a. Microbiota intestinal y sus efectos sobre piel, hígado y pulmones

Eje microbiota-intestino-cerebro

El sistema gastrointestinal es el principal contacto con el ambiente circundante y el interior de un individuo, presentando una serie de estímulos sobre el sistema nervioso central, el cerebro e incluso sobre el comportamiento general del individuo. Todo ello está influenciado por el metabolismo y por la actividad bacteriana de la microbiota intestinal. El eje intestino-cerebro, recientemente denominado

como "eje-microbiota-intestino-cerebro" integra muchas de las rutas de comunicación, con señalizaciones endocrinas del sistema inmune y las que dependen del nervio vago. Existen también señalizaciones de metabolitos microbianos intestinales funcionando como moléculas de señalización para el cerebro (Stilling et al., 2016). El desarrollo del cerebro en gestación no solamente se ve afectado

de manera directa por el entorno, también teorías recientes intentan relacionar la influencia de la microbiota intestinal materna con el desarrollo fetal cerebral. El estudio con ratones de Degroote et al. (2016) mostró que la exposición durante el embarazo tardío a un conjunto de antibióticos no absorbibles alteró la composición de la microbiota intestinal materna. Lo cual tuvo una consecuencia severa en su descendencia, mostrando disminución de la actividad y funcionamiento del aparato locomotor junto con cambios en la microbiota vaginal por el estrés materno. El uso de antibióticos durante el embarazo repercutió con cambios metabólicos en el cerebro e intestino de la descendencia (Jašarević et al., 2015). La situación anterior se torna interesante al ser estudiada en seres humanos, ya que a menudo muchas mujeres embarazadas reciben antibióticos durante el proceso de gestación para combatir infecciones comunes en el tracto urinario o bien por profilaxis, debido a la ruptura temprana de algunas membranas en los cambios fisiológicos naturales del embarazo. La constante exposición a antibióticos se ha relacionado con un mayor riesgo de parálisis cerebral en bebés prematuros e incluso se han señalado causantes de defectos congénitos y malformaciones en el tubo neural (estructura embrionaria precursora del sistema nervioso central, el cual se terminará desarrollando en el cerebro y médula espinal del individuo) (Degroote et al., 2016). Para ratas de la estirpe Wistar, Degroote et al., (2016) estudiaron el comportamiento en ratas cuya madre tuvo una microbiota intestinal alterada previa a la concepción con antibióticos no absorbibles. Se obtuvo como resultado que la exposición de la madre a sulfonamida (succinilsulfatiazol) alteró el comportamiento de su descendencia, ya que las crías, tuvieron un aumento de comportamientos similares a la ansiedad. Asimismo, presentaron interacciones sociales reducidas en el periodo correspondiente al prepuberal y cuando alcanzaron la edad adulta tuvieron una capacidad reducida de filtrar información. Adicionalmente, presentaron una disminución de la actividad sensorial y motora. En la microbiota intestinal, el succinilsulfatiazol redujo la cantidad de coliformes intestinales y de bacterias ácido-lácticas como los *Lactobacillus*. Estas

últimas fueron las mayormente afectadas, ya que se disminuyó su proporción hasta en 100 veces, produciéndose un aumento en enterococos y en levaduras (Degroote et al., 2016; Tochitani et al., 2016).

La microbiota intestinal continúa regulando diversos aspectos cerebrales a lo largo de la vida. Hay evidencias de la regulación del eje microbiota-intestino-cerebro: En primer lugar, organismos libres de gérmenes (en muchas especies) mostraron cambios considerables en su cerebro, comparados con organismos homólogos que sí poseían una microbiota intestinal completa. Las deficiencias que se evidenciaron fueron las siguientes: Disrupciones en la ruta del axón (camino mediante el cual se transmite una señal electroquímica entre neuronas). Comportamientos similares a la ansiedad, baja actividad motora, cambios específicos en el desarrollo de la microglía (tipo específico de célula de soporte neuronal presente en el sistema nervioso central cuya función principal es actuar como célula inmune), respuestas inusuales a estímulos como el miedo, deterioro de la neuroplasticidad (capacidad del sistema nervioso para modificarse y formar conexiones nerviosas en respuesta a información nueva, el desarrollo, la disfunción o el daño), disrupciones en la producción de los péptidos de señalización que regulan la obesidad en el hipotálamo, cambios en sus interacciones sociales, altas señalizaciones de GABA (ácido gamma-aminobutírico, por sus siglas en inglés, que presenta una señalización de neurotransmisor inhibitorio) en el hipocampo, problemas de memoria e, incluso, diferencias entre la longitud de las dendritas neuronales o deficiencias de crecimiento en la espina interneuronal, acompañadas de diferencias de crecimiento en el cerebro (Chunchai et al., 2018; Cryan et al., 2019; Mayer et al., 2015). También en ratas Wistar hay evidencias que han demostrado problemas de captación cerebral de triptófano, trastornos de ansiedad y comportamientos sociales distintos entre su misma estirpe. Se han observado problemas en los recubrimientos de mielina en los axones, cuya principal función es aumentar la eficiencia y rapidez de señalización eléctrica en las neuronas (Mayer et al., 2015). La colonización de individuos con cepas bacterianas específicas pro-

vocó cambios de comportamiento. Estos estudios se han mostrado como hallazgos con potencial de investigación en la salud humana (Bercik et al., 2011; Bravo et al., 2011). En tercer lugar, poblaciones completas de niños que padecieron una infección, presentaron alteraciones en el eje intestino-cerebro. Al ser replicado en un modelo animal se demostró que incluso las infecciones de bajo nivel repercuten, presentando inhibición en la actividad del sistema inmune (Thabane et al., 2010). En cuarto lugar, la utilización de antibióticos, tanto a temprana edad como en edad adulta, presentan efectos de largo plazo en el cerebro, la médula espinal, y el sistema nervioso entérico (Cryan et al., 2019; O'Mahony et al., 2014; Verdu et al., 2008). Algunos autores como Arseneault-Bréard et al. (2012), Chunchai et al. (2018), Crumeyrolle-Arias et al. (2014) y Davari et al. (2013) utilizaron ratas como modelos de estudio del eje microbiota-intestino-cerebro debido a las similitudes con el eje humano. Las ratas libres de gérmenes con comportamientos similares a la ansiedad, estrés, depresión, respuestas extrañas a estímulos sensoriales, mala capacidad de memorización y consecuencias metabólicas generales, al ser colonizadas con microbiotas sanas (mediante trasplantes de materia fecal) presentan cambios benéficos y mejoras con el uso de probióticos.

Existen grandes diferencias en la estructura cerebral de las ratas y de los humanos. Las ratas tienen una proporción menor de la región cortical y, por el contrario, presentan una proporción mayoritaria en la región subcortical. En contraste, en el ser humano es de manera inversa, tal como se muestra en la Figura 5b (Mayer et al., 2015). El cerebro de las ratas normalmente es utilizado para estudios de bioquímica cerebral o bien de respuestas conductuales, ya que no es posible

estudiarlo con la misma profundidad que el cerebro humano. Para el caso concreto de las ratas libres de gérmenes existen aún más limitaciones, ya que existe una amplia variedad de diferencias bioquímicas cerebrales (hipotalámicas, pituitarias, etc.) e intestinales, así como de comportamiento. Recientemente se ha sugerido que el ambiente intrauterino no es estéril, existiendo también la posible participación de microorganismos intrauterinos en el desarrollo del cerebro fetal (Mayer et al., 2015).

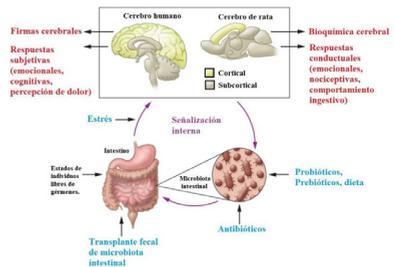


Figura 5b. Comparación del cerebro humano y de la rata. En contraste con los roedores, las respuestas subjetivas, estructurales, funcionales y las firmas cerebrales son lecturas adecuadas en sujetos humanos (modificado de Mayer et al., 2015) [La nonicepción es un proceso neuronal mediante el cual se codifican y procesan los estímulos especialmente dolorosos potencialmente dañinos contra los tejidos]

Puede terminarse esta primera parte diciendo que la composición de la microbiota repercute en el completo desarrollo del tracto gastrointestinal desde el momento de nacer, así como en el funcionamiento del sistema inmunológico.

Los organismos carentes de microbiota u "organismos libres de gérmenes" ("germ free" en inglés) tienen problemas de salud a lo largo de su vida.

Conclusiones

De acuerdo con el objetivo general y los específicos de esta investigación bibliográfica, a continuación se presentan las conclusiones alcanzadas en esta primera parte. La estrecha relación entre la microbiota intestinal y el sistema inmunológico es uno de los caminos de investigación más importantes en la actualidad debido a sus repercusiones médicas en apoyo al tratamiento de diversas enfermedades.

- El correcto desarrollo del sistema inmunológico incluye los estímulos externos adecuados al medio sobre el tracto gastrointestinal, una correcta colonización del epitelio gastrointestinal y una adecuada alimentación, la eubiosis intestinal.
- Por otra parte, la disbiosis intestinal puede promover disregulaciones en el sistema inmune, inflamaciones sistémicas, enfermedades autoinmunes e, incluso, diversas enfermedades de las cuales se conocen este tipo de relaciones cada vez con mayor certeza.

Reconocimiento / Acknowledgments

Los autores y la autora agradecen al personal del sistema de bibliotecas de la institución a la que pertenecen por su valiosa asesoría a pesar de la pandemia. También agradecen la cuidadosa revisión y sus significativas aportaciones que mejoraron notablemente este manuscrito por parte del Dr. Samuel Mendoza-Pérez. Este documento está basado de manera íntegra en la tesis profesional del primer autor (Negrete-Lira, 2022). Las personas interesadas pueden complementar la lectura de esta contribución en esa tesis / *The authors thank the staff of the library system of the institution to which they belong for their valuable advice despite the pandemic. They also appreciate the careful review and valuable contributions that significantly improved this manuscript by Dr. Samuel Mendoza-Pérez. This document is based entirely on the professional thesis of the first author (Negrete-Lira, 2022). Interested people can complement the reading of this contribution in that thesis*

Contribución de autoría / Authors' contributions:

S.N.-L. realizó la búsqueda de literatura, hizo los análisis de cada contribución y escribió el primer borrador con la ayuda de R.S.G.-G. y M.d.C.D.-D.-d.-B. Los dos autores y la autora revisaron críticamente esta y las versiones anteriores del documento / *S.N.-L. conducted the literature search, performed the analyzes, and wrote the first draft with the help of R.S.G.-G. and M.d.C.D.-D.-d.-B. All authors critically reviewed this and previous versions of the document*

Financiación / Funding:

Los autores expresan que no hubo financiamiento para realizar este manuscrito. Esta investigación bibliográfica utilizó los recursos digitales proporcionados por la Universidad Nacional Autónoma de México a su Dirección General de Bibliotecas (Biblioteca Digital, BiDiUNAM), especialmente la consulta de revistas internacionales indexadas, bancos de tesis de la UNAM y otras instituciones nacionales y extranjeras así como otros materiales disponibles en redes internacionales. Debido a la contingencia por Covid-19, la UNAM financió el aumento de la velocidad de internet para búsquedas bibliográficas / *The authors express that there has been no funding to carry out this systematic review. This bibliographic research used the digital resources provided by the National Autonomous University of Mexico to its General Directorate of Libraries (Digital Library, BiDiUNAM), especially the consultation of international indexed journals, thesis banks of the UNAM, and other national and foreign institutions as well as other materials available in international networks. Due to the Covid-19 contingency, UNAM financed the increase in internet speed for bibliographic searches.*

Conflicto de interés

Los autores y la autora expresan que no existen conflictos de interés en la redacción del manuscrito / *The authors express that there are no conflicts of interest in the writing of the manuscript.*

Referencias

- Álvarez, J., Fernández-Real, J.M., Guarner, F., Gueimonde, M., Rodríguez, J.M. Saenz-de-Pipaon, M., Sanz, Y. 2021. Microbiota intestinal y salud / Gut microbes and health. *Gastroenterología y Hepatología*. 44(7): 519-535. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2021.01.009
- Anónimo. Sin fecha. https://fmvz.unam.mx/fmvz/p_estudios/apuntes_bioquimica/Unidad_8.pdf
- Arseneault-Bréard, J., Rondeau, I., Gilbert, K., Girard, S.A., Tompkins, T.A., Godbout, R., Rousseau, G. 2012. Combination of *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175 reduces post-myocardial infarction depression symptoms and restores intestinal permeability in a rat model. *British Journal of Nutrition*. 107(12): 1793-1799. <https://doi.org/10.1017/S0007114511005137>
- 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: 599-609. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.04.052>
- Biragyn, A., Ferrucci, L. 2018. Gut dysbiosis: A potential link between increased cancer risk in ageing and inflammaging. *Series. Geriatric Oncology*. 19(6): E295-E304. [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(18\)30095-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(18)30095-0/abstract)
- Borrueal, N. 2007. Probióticos y prebióticos en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterología y Hepatología*. 30(7): 419-425. <https://doi.org/10.1157/13108812>
- 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*. 108(38): 16050-16055. <https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108>
- Cao, Y., Liu, H., Qin, N., Ren, X., Zhu, B., Xia X. 2020. Impact of food additives on the composition and function of gut microbiota: A review. *Trends in Food & Science Technology*. 99: 295-310. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.03.006>
- Cárdenas-Guzmán, G. 2024. El microbioma humano. *Revista Cómo ves*. Pub. UNAM. México. <https://www.comoves.unam.mx/numeros/articulo/167/el-microbioma-humano#:~:text=Es%20m%C3%A1s%3A%20estos%20microbios%20benignos,es%20decir%2C%20360%20veces%20m%C3%A1s>
- Carter, P., Foster, H. 2006. Gnotobiotic . En *The Laboratory Rat*, Suckow, M., Weisbroth, S., Franklin, C., eds. Academic Press, 2a ed., pp. 693-710. Nueva York, EE. UU.

Chunchai, T., Thunapong, W., Yasom, S., Wanchai, S., Eaimworawuthikul, S., Metzler, S., Lungkaphin, A., Pongchaidecha, A., Sirilun, S., Chaiyasut, C., Pratchayasakul, W., Thiennimitr, P., Chattipakorn, N., Chattipakorn, S.C. 2018. Decreased microglial activation through gut-brain axis by prebiotics, probiotics, or synbiotics effectively restored cognitive function in obese-insulin resistant rats. *Journal of Neuroinflammation*. 15(1): 1-15. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1055-2>

Cinova, J., De Palma, G., Stepankova, R., Kofronova, O., Kverka, M., Sanz, Y., Tuckova, L. 2011. Role of intestinal bacteria in gliadin-induced changes in intestinal mucosa: Study in germ-free rats. *PLOS ONE*. 6(1): e16169. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016169>

Crumeyrolle-Arias, M, Jaglin, M., Bruneau, A., Vancassel, S., Cardona, A., Daugé, V., Naudon, L., Rabot, S. 2014. Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats. *Psychoneuroendocrinology*. 42: 207-217. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.01.014>

Cryan, J.F., O'Riordan, K.J., Cowan, C.S., M., Sandhu, K.V., Bastiaanssen, T.F.S., Boehme, M., Codagnone, G.M., Cussotto, S., Fulling, C., Golubeva, A.V., Guzzetta, K.E., Jaggar, M. Long-Smith, C.M., Lyte, J.M., Martin, J.A., Molinero-Perez, A., Moloney, G., Morelli, E., Morillas, E., O'Connor, R., Cruz-Pereira J.R., Peterson, V.R., Rea, K., Ritz, N.L., Sherwin, E., Spichak, S., Teichman, E.M., Van de Wouw, M., Ventura-Silva, A.P., Wallace-Fitzsimons, S.E., Hyland, N., Clarke, G., Dinan, T.G. 2019. The microbiota-gut-brain axis. *Physiological Reviews*. 99(4): 1877-2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>

Davari, S., Alaei, S.A., Salami, M. 2013. Probiotics treatment improves diabetes-induced impairment of synaptic activity and cognitive function: Behavioral and electrophysiological proofs for microbiome-gut-brain axis. *Neuroscience*. 240: 287-296. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.02.055>

Degroote, S., Hunting, D.J., Baccarelli, A.A., Takser, L. 2016. Maternal gut and fetal brain connexion: Increased anxiety and reduced social interactions in Wistar rat offspring following peri-conceptional antibiotic exposure. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 71(1): 76-82. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.06.010>

Delgado-Palacio, S. 2005. Microbiota intestinal humana: Análisis y evolución de poblaciones representativas e identificación de bacterias probióticas. Tesis de Doctorado. Universidad de Oviedo. Departamento de Biología Funcional. Área de Microbiología. Oviedo, España. Tomada de Mitsuoka, T. 1992. Intestinal flora and aging. *Nutrition Reviews*. 50(12): 438-446. <file:///C:/Users/Dra%20Duran/Downloads/TESIS20Susana20Delgado.pdf>

¹Viene del griego gnotos, conocido y biota consorcio microbiano. Por lo tanto, cuando se habla de gnotobiotos (GN), se hace referencia a un animal con microbiota conocida y también se aplica cuando esta no existe o no se detecta. "La primera descripción de una investigación con animales gnotobióticos o libres de gérmenes (LG), *Thierisches Leben ohne Bakterien im Verdauungskanal* (Vida animal sin bacterias en el tracto digestivo), realizada por George Nuttal y H. Thierfelder, que trabajaban en Berlín, se remonta a finales del siglo XIX" (traducido de Carter y Foster, 2006)

- Devalapalli, A.P., Leshner, A., Shieh, K., Solow, J.S., Everett, M.L., Edala, A.S., Whitt, P., Long, R.R., Newton, N., Parker, W. 2006. Increased levels of IgE and autoreactive, polyreactive IgG in wild rodents: Implications for the hygiene hypothesis. *Scandinavian Journal of Immunology*. 64(2): 125-136. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2006.01785.x>
- Elinav, E., Henao-Mejia, J., Flavell, R. 2013. Integrative inflammasome activity in the regulation of intestinal mucosal immune responses. *Mucosal Immunology*. 6: 4-13. <https://doi.org/10.1038/mi.2012.115>
- Espinoza, J. 2009. Desnutrición temprana en ratas, impacto comparado con el hombre. <https://www.revistasereidipia.com/ciencia/periodismo-cient%C3%ADfico/desnutrici%C3%B3n-temprana-en-ratas-impacto-comparado-con-el-hombre>
- García-López, R. 2011. Composición e inmunología de la leche humana. *Acta Pediátrica Mexicana*. 32(4): 223-230. <http://dx.doi.org/10.18233/APM32No4pp223-230>
- Faustino-Rocha, A.I., Jota-Baptista, C., Nascimento-Gonçalves, E., Oliveira, P.A. 2023. Evolution of models of prostate cancer: their contribution to current therapies. *Anticancer Research*. 43(1): 323-333. DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.16167>
- García-López, R. 2011. Composición e inmunología de la leche humana. *Acta Pediátrica Mexicana*. 32(4): 223-230. <http://dx.doi.org/10.18233/APM32No4pp223-230>
- Gual-Grau, A. 2019. Gut microbiota dysbiosis in diet-induced obesity. A focus on the influence of genetics, circadian rhythms, and potential prebiotics. Tesis Doctoral. Universitat Rovira i Virgili, Facultat de Química. Tarragona, España.
- Guo, J., Huang, X., Dou, L., Yan, M., Shen, T., Tang, W., Li, J. 2022. Aging and aging-related diseases: From molecular mechanisms to interventions and treatments. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 7, 391. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01251-0>
- Haley, P. 2003. Species differences in the structure and function of the immune. *Toxicology*. 188(1): 49-71. [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(03\)00043-X](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(03)00043-X)
- Hansen, C.H.F., Nielsen, D.S., Kverka, M., Zakostelska, Z., Klimesova, K., Hudcovic, T., Tlaskalová-Hogenová, H., Hansen, A.K. 2012. Patterns of early gut colonization shape future immune responses of the host. *PLoS ONE*. 7(3): e34043. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034043>
- Hernández-Hernández, J.C. 2018. Atlas de anatomía de los aparatos respiratorio, digestivo y urogenital de la rata Wistar. Tesis de Licenciatura. UNAM, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Cuautitlán Izcalli, México.
- Hooper, L., Macpherson, A. 2010. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nature Reviews Immunology*. 10: 159-169. <https://doi.org/10.1038/nri2710>

- Icaza-Chávez, M.E. 2013. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Revista de Gastroenterología de México*. 78: 240-248. <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2013.04.004>
- Jašarević, E., Howerton, C.L., Howard, C.D., Bale, T.L. 2015. Alterations in the vaginal microbiome by maternal stress are associated with metabolic reprogramming of the offspring gut and brain. *Endocrinology*. 156: 3265-3276. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1177>
- King, W., Russell, S. 2006. Metabolic, traumatic, and miscellaneous diseases. En *The Laboratory Rat*. Suckow, M., Weisbroth, S., Franklin, C., eds. Academic Press, 2a ed., pp. 513-549. Nueva York, EE. UU.
- Korpela, K. 2018. Diet, microbiota, and metabolic health: Trade-Off between saccharolytic and proteolytic 'fermentation'. *Annual Review of Food Science and Technology*. 9: 65-84. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-030117-012830>
- Kustrimovic, N., Bombelli, R., Baci, D., Mortara, L. 2023. Microbiome and prostate cancer: A novel target for prevention and treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 24(?): 1511. doi: 10.3390/ijms24021511
- Li, R. 2014. Microbiome. En *Encyclopedia of Food Microbiology*. Batt, A., Tortorello, M., eds. Academic Press, 2ª ed., pp. 788-792. Nueva York, EE. UU.
- Márquez, M.G., Galeano, A., Olmos, S., Roux, M.E. 2000. Flow cytometric analysis of intestinal intraepithelial lymphocytes in a model of immunodeficiency in Wistar rats. *Cytometry*. 41(2): 115-122. [https://doi.org/10.1002/1097-0320\(20001001\)41:2<115::AID-CYTO6>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1097-0320(20001001)41:2<115::AID-CYTO6>3.0.CO;2-5)
- Martin, R., Nauta, A., Ben-Amor, K., Knippels, L., Knol, J., Garssen, J. 2010. Early life: Gut microbiota and immune development in infancy. *Beneficial Microbes*. 1(4): 367-382. <https://doi.org/10.3920/BM2010.0027>
- Massot-Cladera, M., Abril-Gil, M., Torres, S., Franch, À, Castell, M., Pérez-Cano, F. 2014. Impact of cocoa polyphenol extracts on the immune system and microbiota in two strains of young rats. *British Journal of Nutrition*. 112(12): 1944-1954. <https://doi.org/10.1017/S0007114514003080>
- Mayer, A., E., Tillisch K., Gupta, A. 2015. Gut/brain axis and the microbiota. *Journal of Clinical Investigation*. 125(3): 926-938. <https://doi.org/10.1172/JCI76304>

²Fermentation en inglés es fermentación. Este nombre fue dado por Louis Pasteur a la reacción de la glucosa catalizada por la levadura *Saccharomyces cerevisiae* en ambiente anaerobio para obtener alcohol etílico y bióxido de carbono en forma estequiométrica. En los años 70 del siglo veinte en un congreso internacional de expertos en lo que ahora se conoce como biotecnología (biochemical engineering entonces) se decidió que la palabra fermentación sería solamente para este caso y que las demás se denominarían biorreacciones (bioreactions) y los equipos donde se realizaran sería biorreactores (bioreactors) y no fermentadores (nota de la última autora)

- Merino-Rivera, J.A., Taracena-Pacheco, S., Díaz-Greene, E.J., Rodríguez-Weber, F.L. 2021. Microbiota intestinal: "el órgano olvidado" / Gut microbiota: "the forgotten organ". *Acta Médica. Grupo Ángeles*. 19(1): 92-100. <https://dx.doi.org/10.35366/98577>.
- Mihatsch, W.A., Braegger, C.P., Decsi, T., Kolacek, S., Lanzinger, H., Mayer, B., Moreno, L.A., Pohlandt, F., Puntis, J., Shamir, R., Stadtmüller, U., Szajewska, H., Turck, D., van-Goudoever, J.B. 2011. Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. *Clinical Nutrition*. 31(1): 6-15. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2011.09.004>
- Mitsuoka, T. 1992. Intestinal flora and aging. *Nutrition Reviews*. 50(12): 438-446.
- Nagpal, R., Yadav, H., Marotta, F. 2014. Gut microbiota: The next-gen frontier in preventive and therapeutic medicine? *Frontiers in Medicine*. 1: 1-15. <https://doi.org/10.3389/fmed.2014.00015>
- Negrete-Lira, S. 2022. Repercusiones de la microbiota intestinal y la dieta en el desarrollo y maduración del sistema inmunológico en ratas hembra y macho de la estirpe Wistar". Tesis profesional (Química de Alimentos). Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM. Facultad de Química. Ciudad de México, México. <https://132.248.9.195/ptd2022/noviembre/0833114/Index.html>
- O'Mahony, S.M., Felice, V.D., Nally, K., Savignac, H.M., Claesson, M.J., Scully, P., Woznicki, J., Hyland, N.P., Shanahan, F., Quigley, E.M., Marchesi, J.R., O'Toole, P.W., Dinan, T.G., Cryan, J.F. 2014. Disturbance of the gut microbiota in early-life selectively affects visceral pain in adulthood without impacting cognitive or anxiety-related behaviors in male rats. *Neuroscience*. 277: 885-901. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.07.054>
- Opazo, M.C., Ortega-Rocha, E.M., Coronado-Arrázola, I., Bonifaz, L.C., Boudin, H., Neunlist, M., Bueno, S.M., Kalergis, A.M., Riedel, C.A. 2018. Intestinal microbiota influences non-intestinal related autoimmune diseases. *Frontiers in Microbiology*. 9 : Article ID 432. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00432>
- Oseni, S.O., Naar, C., Pavlović, M., Asghar, W., Hartmann, J.X., Fields, G.B., Esiobu, N., Kumi-Diaka, J. 2023. The molecular basis and clinical consequences of chronic inflammation in prostatic diseases: Prostatitis, benign prostatic hyperplasia, and prostate cancer. *Cancers*. 15(12): 3110. <https://doi.org/10.3390/cancers15123110>
- Ramiro-Puig, E., Pérez-Cano, F. J., Ramos-Romero, S., Pérez-Berezo, T., Castellote, C., Permanyer, J., Franch, À., Izquierdo-Pulido, M., Castell, M. 2007. Intestinal immune system of young rats influenced by cocoa-enriched diet. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 19: 555-565. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2007.07.002>

- Robles-Alonso, V., Guarner, F. 2013. Progreso en el conocimiento de la microbiota intestinal humana. *Revista Nutrición Hospitalaria*. 28: 553-557. <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2013.28.3.6601>
- Ruiz-Iglesias, P., Estruel-Amades, S., Camps-Bossacoma, M., Massot-Cladera, M., Castell, M., Pérez-Cano, F. J. 2020. Alterations in the mucosal immune system by a chronic exhausting exercise in Wistar rats. *Scientific Reports*. 10(1): 1-14. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74837-9>
- Shanahan, F. 2001. Inflammatory bowel disease: Immunodiagnostics, immunotherapeutics, and ecotherapeutics. *Gastroenterology*. 120(3): 622-635. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.22122>
- Stilling, R.M., Van-de-Wouw, M., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T.G., Cryan, J.F. 2016. The neuropharmacology of butyrate: The bread and butter of the microbiota-gut-brain axis? *Neurochemistry International*. 99: 110-132. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2016.06.011>
- Strachan, D.P. 2000. Family size, infection, and atopy: The first decade of the "higiene hypothesis". *Thorax*. 55(1): 2-10. https://doi.org/10.1136/thorax.55.suppl_1.s2
- Thabane, M., Simunovic, M., Akhtar-Danesh, N., Garg, A.X., Clark, W.F., Collins, S.M., Salvadori, M., Marshall, J.K. 2010. An outbreak of acute bacterial gastroenteritis is associated with an increased incidence of irritable bowel syndrome in children. *The American Journal of Gastroenterology*. 105: 933-939. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.74>
- Tochitani, S., Ikeno, T., Ito, T., Sakurai, A., Yamauchi, T., Matsuzaki, H. 2016. Administration of non-absorbable antibiotics to pregnant mice to perturb the maternal gut microbiota is associated with alterations in offspring behavior. *PLoS ONE*. 11: 1-22. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138293>
- Torres-Castro, P., Grases-Pintó, B., Abril-Gil, M., Castell, M., Rodríguez-Lagunas, M., Pérez-Cano, F., Franch, A. 2020. Modulation of the systemic immune response in suckling rats by breast milk TGF- β 2, EGF and FGF21 Supplementation. *Nutrients*. 12(6): 1888. <https://doi.org/10.3390/nu12061888>
- Vannucci, L., Stepankova, R., Kozakova, H., Fiserova, A., Rossmann, P., Tlaskalová-Hogenová, H. 2007. Colorectal carcinogenesis in germ-free and conventionally reared rats: Different intestinal environments affect the systemic immunity. *International Journal of Oncology*. 32: 609-617.
- Vargas-Miranda, B., Ambriz-García, D., Navarro-Maldonado, M., Trejo-Córdova, A., Rodríguez-Esquível, G., González-Vieira, M. 2018. Manejo de animales del bioterio de la UAM-I. Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa. Ciudad de México, México.

- Verdu, E.F., Bercik, P., Huang, X.X., Lu, J., Al-Mutawaly, N., Sakai, H., Tompkins, T.A., Croitoru, K., Tsuchida, E., Perdue, M., Collins, S.M. 2008. The role of luminal factors in the recovery of gastric function and behavioral changes after chronic *Helicobacter pylori* infection. *American Journal of Physiology Gastrointest Liver Physiology*. 295: G664-G670. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.90316.2008>
- Wang, C., Hou, Y., Lv, Y., Chen, S., Zhou, X., Zhu, R., Wang, J., Jia, W., Wang, X. 2017. Echinacea purpurea extract affects the immune system, global metabolome, and gut microbiome in Wistar rats. *Journal of Agricultural Science*. 9(4): 1-14. <https://doi.org/10.5539/jas.v9n4p1>
- Xu, H., Liu, M., Cao, J., Li, X., Fan, D., Xia, Y., Lu, X., Li, J., Ju, D., Zhao, H. 2019. The dynamic interplay between the gut microbiota and autoimmune diseases. *Journal of Immunology Research*. 1: Article ID 7546047. <https://doi.org/10.1155/2019/7546047>
- Zheng, D., Liwinski, T., Elinav, E., 2020. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Research*. 30: 492-506. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0332-7>