



Microbiota intestinal: aliada fundamental del organismo humano

Gut microbiota: a fundamental ally of the human organism

Raúl Garza-Velasco,¹ Sylvia Patricia Garza-Manero² y Luis Manuel Perea-Mejía³

Recepción: 2020-05-04

Aceptación: 2020-07-15

Resumen

La microbiota intestinal desempeña relevantes funciones mediante las cuales contribuye directa o indirectamente a la estabilidad del organismo humano; actualmente su papel es incuestionable en la modulación del sistema inmune, la regulación del sistema nervioso, la síntesis de vitaminas, la defensa del intestino y el movimiento peristáltico.

Las nuevas herramientas de la biología molecular han sido determinantes para la revelación de los sorprendentes hallazgos publicados en los últimos lustros, los cuales han dado origen a términos y frases tales como “psicobióticos”, “un órgano adicional del humano”, “el segundo cerebro” y “el eje microbiota-intestino-cerebro”.

Por otra parte, el desequilibrio de la microbiota intestinal se traduce en la generación o agravamiento de diversas enfermedades crónicas, entre las que destacan la obesidad, diabetes tipo 2, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome metabólico, depresión y ansiedad.

De aquí que la comunidad científica se encuentre trabajando intensamente en el conocimiento de su composición y en el impacto de la proporción o ausencia de las principales especies en el funcionamiento global de la microbiota intestinal y, consecuentemente, del organismo humano.

La presente revisión contribuye a la actualización del tema “Microbiota Habitual” que se imparte en las carreras de Químico Farmacéutico Biólogo, Química de Alimentos y carreras afines.

Palabras clave

Microbiota intestinal; disbiosis; tolerancia inmunológica; neurotransmisores; enfermedades crónicas.

Abstract

The gut microbiota plays relevant functions in the human organism, contributing directly or indirectly to its homeostasis. To name a few, it participates in the immune and the nervous system modulation, the vitamins synthesis, the gut defence and the peristaltic movement.

Novel molecular biology techniques have been determinant to reveal amazing findings in recent years, and now the authors use terms and phrases such as “psychobiotics”, “an additional human tissue”, “the second brain”, and “the microbiota-gut-brain axis”, when referring to the gut microbiota functions.

In contrast, misregulation of gut microbiota is involved in the pathogenicity of chronic diseases, such as obesity, type II diabetes, metabolic syndrome, gut inflammatory disease, depression and anxiety, among others. Therefore, it is important to investigate the gut microbiota composition and the individual contribution of each specie to the gut microbiota function, and subsequently, to the human organism physiology.

This review article summarizes recent contributions in the field, suitable when teaching the theme of “Habitual Microbiota” in the Biological Pharmaceutical Chemistry, Food Chemistry, and related bachelor degrees.

Keywords

Gut microbiota; dysbiosis; immunological tolerance; neurotransmitters; chronic diseases.

¹ Facultad de Química Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Contacto: raugarza@unam.mx

² Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

³ Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

Introducción

El concepto actual de *microbiota* difiere radicalmente del que predominaba hace apenas un par de décadas. El conjunto de bacterias que convive cotidianamente con las células de los humanos era denominado *flora habitual* y su estudio sólo resultaba relevante para el químico que se desempeña en el laboratorio clínico, quien debe reconocer a sus integrantes en los cultivos, para diferenciarlos de los agentes patógenos y estar en posibilidad de emitir un adecuado diagnóstico de laboratorio. Además, se le concedía alguna acción protectora hacia su hospedador, aunque sólo se mencionaba la competencia que suele establecer con los microorganismos virulentos, sobre todo en cuanto a la procuración de los nutrientes disponibles en el tejido involucrado.

Si bien lo antes comentado continúa vigente, es evidente que las técnicas moleculares con que se cuenta en la actualidad, como la secuenciación de ácidos nucleicos y la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR), han desencadenado un sinnúmero de nuevos conocimientos sobre la trascendencia de la microbiota en el apropiado funcionamiento del organismo humano.

Gracias a la metagenómica,¹ se ha logrado demostrar que la *microbiota intestinal* es varias veces más abundante de lo que se pensaba, ya que también está conformada por numerosas especies que no se consideraban, dado que éstas son incapaces de desarrollar bajo las condiciones comunes de laboratorio. Asimismo, se ha comprobado que el humano contiene a más agentes bacterianos intestinales que células “propias” en todo el organismo (10^{14} versus 10^{13}), lo que de suyo supone una participación determinante de los microorganismos en el mantenimiento de nuestra homeostasia y bienestar.

El presente trabajo pretende contribuir a la actualización de la enseñanza de los temas *Microbiota Habitual* y *Probióticos*, contenidos en los programas de las asignaturas Bacteriología, Bacteriología Experimental, Microbiología General, Microbiología Experimental y Microbiología de Alimentos, las cuales forman parte de las carreras de Químico Farmacéutico Biólogo y/o Químico de Alimentos. El texto resume los principales roles de la *microbiota intestinal* en el correcto funcionamiento del organismo humano, así como la influencia de la disbiosis² en diversas enfermedades crónicas que aquejan a la población mundial.

Microbiota habitual

Si bien se han publicado algunos hallazgos sobre ciertas especies microbianas que entrarían en contacto con el humano desde la etapa fetal, aun se considera que la microbiota de las distintas regiones anatómicas del humano se va adquiriendo a partir del nacimiento (Milani *et al.*, 2017).

Lógicamente, la denominada *microbiota autóctona* o *residente* se conforma por los microorganismos que permanecen en nuestros tejidos desde su aparición y durante toda la vida, aunque puedan desaparecer temporalmente, al entrar en contacto con antibióticos o al enfrentar otros efectos negativos pasajeros. Por su parte, el término *microbiota alóctona* o *transitoria* se refiere a microorganismos que sólo colonizan al hospedador durante algún tiempo, debido a factores que cambian el entorno personal, como la zona geográfica, los hábitos de higiene, la dieta, el consumo de antibióticos, las condiciones inmunológicas y la edad del hospedador.

¹ Estudio de la información genética contenida en todos los microorganismos de una comunidad o muestra ambiental.

² Desequilibrio de una microbiota debido a cambios en la distribución o proporción de diferentes tipos de bacterias.

Por ejemplo, en la sangre de los recién nacidos y durante algunas semanas más, existen concentraciones considerables de estrógenos de origen materno. En la mujer, dichas hormonas promueven la acumulación de glucógeno en la vagina y, consecuentemente, la colonización de la mucosa vaginal por *Lactobacillus*, un bacilo fermentador inofensivo que produce ácido láctico; éste genera un pH de 4.2-4.5 que protege relativamente al tracto genital inferior del posible establecimiento de patógenos (Babu *et al.*, 2017).

Sin embargo, en una recién nacida los estrógenos de origen materno sólo son temporales, por lo que el glucógeno y sus inseparables usuarios (los *Lactobacillus* de Döderlein)³ también desaparecen de la vagina y sólo reaparecerán cuando la niña cumpla 12-13 años y sintetice sus propias hormonas femeninas, situación que perdurará hasta la menopausia. Por tal motivo, los *Lactobacillus* de Döderlein se consideran parte de la *microbiota alóctona o transitoria* (Babu *et al.*, 2017).

Cabe señalar que los regímenes terapéuticos basados en la administración de antibióticos afectan a la microbiota habitual, haciendo que desaparezcan sus integrantes susceptibles al antimicrobiano utilizado. Ello puede abrir la puerta al establecimiento de patógenos, que en otros momentos encontrarían una seria competencia por los nutrientes y el oxígeno (tratándose de bacterias aerobias) pero, adicionalmente, haría posible que algunos miembros de la microbiota resistentes a ese antibiótico incrementen su población, alcanzando cantidades suficientes (*quorum-sensing*) para producir toxinas (Kim *et al.*, 2017).

A este último respecto, *Clostridium difficile*, un integrante frecuente de la microbiota intestinal, el cual resiste la acción de antimicrobianos de amplio espectro (ampicilina, clindamicina y cefalosporinas, entre otros), suele crecer sin mayores obstáculos y liberar sus exotoxinas A y B, provocando una afección denominada colitis pseudomembranosa y/o hemorrágica de complicada curación, un clásico ejemplo de oportunismo bacteriano (Bakker & Nieuwdorp, 2017).

En otras palabras, las terapias prolongadas basadas en antimicrobianos originan disbiosis y, con ello, diversas afectaciones al hospedador (Iebba *et al.*, 2016).

Finalmente, es conveniente señalar que el sistema inmune adaptativo lleva a cabo el proceso de “reconocimiento de lo propio” durante el periodo de gestación de los individuos, por lo que, en teoría, no debería permitir la presencia de los muy numerosos integrantes de la microbiota habitual. Sin embargo, el organismo humano hace uso de interesantes estrategias mediante las cuales logra conservar a las bacterias simbiotas que fungen como sus benefactoras (Takaba & Takayanagi, 2017).

Regulación del sistema inmune por la microbiota intestinal

Si bien el sistema inmunológico del recién nacido está completo y funciona, la realidad es que aún le falta madurar, deficiencia que se va corrigiendo día con día, habida cuenta que la microbiota lo “entrena” para distinguir entre bacterias simbiotas y patógenas, lo que se traduce como tolerancia hacia las primeras y el montaje de respuestas generalmente letales contra las segundas (Belkaid & Harrison, 2017).

En cuanto a los mecanismos que generan tolerancia a las bacterias benéficas, el sistema inmune recibe la importante contribución de las células epiteliales del intestino (CEI) y de diversos integrantes del tejido linfocitario asociado al intestino (GALT, por sus siglas en inglés): macrófagos, células dendríticas (DC), linfocitos T y linfocitos B (Allaire *et al.*, 2018; Takiishi *et al.*, 2017).

³ Albert Döderlein estudió este fenómeno.

Las CEI están constituidas por enterocitos y otros tipos celulares: las células M, calciformes o *goblet* (productoras de moco) y Paneth (éstas sólo al nivel del intestino delgado), conformando un tejido superficial que colabora para la conservación de la microbiota intestinal, a través de las siguientes estrategias:

- Impide que atraviesen, desde la luz intestinal hacia la submucosa, las bacterias simbiotas y sus antígenos, a fin de evitar que se genere una respuesta inmune adaptativa que las elimine. Para ello, expresan proteínas de unión hermética que se sitúan entre la parte lateral de una y otra CEI (de allí su nombre de caderinas); las células calciformes producen dos capas de moco en la región apical, la más gruesa y densa de las cuales se encuentra “pegada” a las CEI; y las Paneth secretan α -defensinas⁴ que destruyen a los microorganismos que se aproximan más allá de lo permitido (Pellegrini *et al.*, 2018).
- Los enterocitos presentan unos receptores especializados, denominados *Toll-like receptors* (TLR), que se encargan de distinguir entre los antígenos de la microbiota y los procedentes de patógenos. Es decir, sus TLR, los cuales también se localizan en diversas células del sistema inmune, captan “señales de homeostasia o tolerancia” y las diferencian de las “señales de peligro o riesgo”; sólo estas últimas darían lugar al proceso inflamatorio destinado a la erradicación de agentes virulentos (Calatayud *et al.*, 2019; Price *et al.*, 2018).

Adicionalmente, las CEI asisten en la diferenciación de las DC “normales” a DC del tipo CD103+, las cuales toleran a las bacterias del intestino (y a sus respectivos antígenos), e inclusive, transforman a la vitamina A en ácido trans-retinoico, lo cual coadyuva en la diferenciación de linfocitos T nativos a linfocitos T reguladores FOXP3 (Treg). Estos también reciben la denominación de “supresores”, ya que suprimen cualquier respuesta adaptativa anti-microbiota y las relacionadas con la posible hipersensibilidad a alimentos, desencadenando la apoptosis⁵ de DC y macrófagos, e inclusive, liberando interleucinas (IL) anti-inflamatorias como la IL-10 y el factor transformador del crecimiento TGF- β (Oliveira *et al.*, 2018; Tanoue *et al.*, 2016).

Esta clase de instrucción y la práctica diaria terminan por incrementar la eficacia de la respuesta inmunitaria, tanto para distinguir entre aliados y enemigos, como para tratar de erradicar en forma expedita a estos últimos. No es coincidencia que la mayor parte de las células del sistema inmune se localice en el intestino.

Microbiota intestinal y regulación del sistema nervioso

Entre las frases que más se repiten en los textos actuales que se refieren a la microbiota intestinal, destacan: “se trata de un órgano adicional del humano” y “representa un segundo cerebro para el humano” (Ochoa-Repáraz & Kasper, 2016).

Dichas afirmaciones derivan de trabajos realizados *in vivo* que resaltan la participación de las bacterias intestinales como moduladoras de diversas funciones del sistema nervioso central y del “sistema nervioso entérico”. Por ejemplo, de acuerdo con algunos reportes, la microbiota intestinal resulta fundamental para el desarrollo del cerebro, la movilidad, el aprendizaje y la memoria en el humano (Lu *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2019). Además, su influencia resulta fundamental en la síntesis de destacados neurotransmisores, como la 5-hidroxitriptamina (serotonina) y el ácido γ -aminobutírico (GABA). Por lo que se refiere a la primera, era de todos

⁴ Péptidos catiónicos que se insertan en la superficie bacteriana, formando poros artificiales que se asocian a destrucción por choque osmótico.

⁵ Muerte celular programada.

conocido que se sintetiza en el cerebro, pero se desconocía que la mayor parte de su producción ocurre en el intestino (Cryan *et al.*, 2019; Jenkins *et al.*, 2016; Yano *et al.*, 2015).

En este último sentido, es oportuno comentar que la degradación de las fibras vegetales por parte de la microbiota intestinal reditúa ácidos grasos de cadena corta (AGCC), destacando el acetato, propionato y butirato; este último representa la fuente principal a partir de la cual las *células enterocromafines* del intestino humano sintetizan la serotonina, encargada de propiciar el poderoso movimiento peristáltico entérico. De aquí la afirmación de que la ingestión de fibra vegetal es un factor determinante para combatir el estreñimiento. Además, es conveniente agregar que bacterias tales como *Clostridium sporogenes* y *Ruminococcus* también producen serotonina en alguna cantidad, gracias a la acción de sus hidroxilasas y descarboxilasas sobre el aminoácido triptófano (Saraf *et al.*, 2017).

Pero las funciones de la serotonina no se reducen al importante peristaltismo intestinal; sus valores altos promueven el deseo sexual, el buen estado de ánimo y la modulación de la dopamina, precursora de la nor-adrenalina (nor-epinefrina), la hormona-neurotransmisor responsable de la reacción al peligro. Por el contrario, concentraciones bajas de serotonina se asocian a depresión y a conductas agresivas (Ge *et al.*, 2018).

Por lo que respecta al GABA, diversas bacterias intestinales lo producen, merced a la descarboxilación del ácido glutámico, vía su glutamato descarboxilasa. En tal contexto, sobresalen los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (Yunes *et al.*, 2016). El GABA disminuye la presión sanguínea, muestra efectos diuréticos y antidiabéticos, e inclusive, reduce las sensaciones de dolor y ansiedad; en el cerebro, mejora la concentración del plasma, modula los impulsos nerviosos y promueve la síntesis de hormonas y proteínas. Trabajos realizados en ratones tratados demostraron que *L. rhamnosus* JB-1 reduce la corticosterona inducida por estrés y ansiedad, así como la depresión; asimismo, la administración de *L. helveticus* y *Bifidobacterium longum* durante 30 días, disminuyó la ansiedad y depresión en humanos y, análogamente, la administración oral diaria de productos fermentados que contenían GABA bacteriano resultó efectiva para el tratamiento de desórdenes neurológicos, falta de sueño, depresión y desorden autonómico en mujeres (Kelly *et al.*, 2017; Pokusaeva *et al.*, 2017).

Sin lugar a dudas, hallazgos como los anteriores resaltan a los microorganismos intestinales como participantes activos en la comunicación bidireccional del eje intestino-cerebro.

Microbiota intestinal y síntesis de vitaminas

La microbiota, incluidos los denominados coliformes, sintetiza vitaminas que promueven la formación de compuestos "clave" en el metabolismo de las células entéricas. Por ejemplo, la vitamina B₃, niacina, es indispensable para que los tejidos puedan producir nicotinamida adenín dinucleótido (NAD⁺); este compuesto participa en la cadena respiratoria transportadora de electrones hacia el O₂ receptor, lo que reditúa adenosín-trifosfato (ATP), la principal moneda energética de las células (Yoshii *et al.*, 2019).

Paralelamente, estas especies sintetizan vitaminas B₅ y B₇, fundamentales para la producción de pantotenato y biotina, respectivamente. La primera es precursora de las moléculas de acetil-coenzima A (AcCoA), que fungen como factor central de la denominada encrucijada metabólica y, la segunda, actúa como coenzima en las descarboxilaciones de diversas vías metabólicas, incluidas la gluconeogénesis y la síntesis de ácidos grasos. Asimismo, producen vitamina K, también conocida como anti-hemorrágica, habida cuenta que es indispensable para promover la coagulación sanguínea (Ramakrishna, 2013).

Defensa del intestino por parte de la microbiota intestinal

La microbiota intestinal representa una parte interesante de la barrera primaria que impide el libre establecimiento de patógenos en los tejidos entéricos. Su mayor proporción y su plena adaptación al ambiente intestinal impiden un avance óptimo del agente virulento hacia los receptores tisulares superficiales, a los cuales se adhiere para lograr su establecimiento; además, para que el invasor pueda reproducirse estará obligado a enfrentar una competencia desventajosa para procurarse O₂ y nutrientes (Baümler & Sperandio, 2016).

Sin embargo, la microbiota cuenta con otros recursos para frenar el crecimiento del patógeno, como la producción de antimicrobianos que afectan a otras especies y/o a clonas diferentes de su misma especie. En este último caso, resulta interesante el papel de las bacteriocinas, compuestos que impiden el crecimiento de otras cepas pertenecientes a la misma especie; en primaria instancia, este concepto parecería inútil o contradictorio. Sin embargo, es obvio que el microorganismo recién llegado bien puede poseer genes de virulencia, ausentes en los integrantes de la microbiota.

Entre las bacteriocinas más estudiadas figuran las colicinas de *Escherichia coli*, las cuales dificultan el crecimiento de variantes de la misma especie que provocan diarrea: *E. coli* enterotoxigénica (ECET), *E. coli* enteropatógena (ECEP), *E. coli* enteroinvasiva (ECEI), *E. coli* enteroagregativa (ECEA), *E. coli* con adherencia difusa (ECAD) y *E. coli* enterohemorrágica (ECEH), por mencionar a las más relevantes (Askari & Ghanbarpour, 2019).

Cabe subrayar que ECET es uno de los dos principales agentes etiológicos de diarrea entre la población infantil mexicana (sólo superado en frecuencia por los *Rotavirus*) y causante # 1 de la “diarrea del turista”. Por su parte, ECEH es muy conocida en los países desarrollados, ya que ocasiona colitis hemorrágica, púrpura trombótica trombocitopénica y el síndrome urémico hemolítico (HUS, por sus siglas en inglés), que desencadena anemias y deficiencia renal grave; ECEH es más identificada en el mundo como *E. coli* O:157:H7 (Yang *et al.*, 2017).

La defensa del intestino por parte de la microbiota intestinal también incluye a los AGCC producidos a partir de la fibra vegetal; por ejemplo, el acetato sintetizado por *Bifidobacterium longum* inhibe el desarrollo de *Pseudomonas aeruginosa* y, junto con el propionato y el butirato, impide el crecimiento de ECEH O157 y de *Proteus mirabilis*. Por su parte, el propionato liberado por los *Firmicutes* inhibe *in vitro* a *Salmonella*, *E. coli* O157 y *P. aeruginosa* y, por último, el butirato originado por *Faecalibacterium spp*, *Roseburia spp* y *Eubacterium spp* interfiere el proceso de adherencia de diversos agentes patógenos al tejido entérico (Lamas *et al.*, 2019).

Comentarios finales

Según la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), el término *probiótico* alude a microorganismos vivos que, administrados en la concentración adecuada, confieren beneficios al hospedador, más allá del efecto nutricional primario (Tsai *et al.*, 2019). De acuerdo con los temas revisados, casi cualquiera de las bacterias de la microbiota intestinal podría clasificarse como *probiótico*; empero, la sociedad relaciona este término con los productos lácteos fermentados por *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus salivarius* subsp *thermophilus*. Evidentemente, no todas las cepas y especies de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* funcionan en forma óptima, por lo que resulta indispensable elegir a las más productivas (Wilkins & Sequoia, 2017).

Por otra parte, la disbiosis parece fomentar las afectaciones crónicas, como la obesidad, la diabetes tipo 2, el cáncer colo-rectal, la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome metabólico y diversas alergias (Noce *et al.*, 2019).

Por ejemplo, hoy se afirma que la obesidad podría deberse a bajas proporciones de *Bacteroides*, *Prevotella*, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* y que existe correlación entre la diabetes tipo 2 y una baja proporción de *Roseburia*. De aquí que diversos grupos trabajen en el estudio de los denominados trasplantes fecales para tratar de corregir la disbiosis; a este respecto, la materia fecal de individuos sanos se suspende en solución fisiológica estéril para extraer a la mayor parte de los microorganismos de la microbiota intestinal y la suspensión microbiana resultante es administrada al enfermo con la ayuda del colonoscopio. Hasta el momento, el mencionado trasplante sólo se aplica como terapia de las enfermedades ocasionadas por *Clostridium difficile* (Bermúdez-Humarán *et al.*, 2019; Weingarden & Vaughn, 2017).

Se espera que el presente trabajo represente un instrumento confiable para profesores(as) y estudiantes que aborden temas relacionados con la *microbiota habitual* y sus determinantes roles en el óptimo funcionamiento del organismo humano. Asimismo, podrá apoyar en la comprensión de diversas enfermedades crónicas asociadas a la disbiosis e incrementará la atención sobre la producción de probióticos en la industria alimentaria.

Referencias

- Allaire, J. M., Crowley, S. M., Law, H. T., Chang, S. Y., Ko, H. J., & Vallance, B. A. (2018). The Intestinal Epithelium: Central Coordinator of Mucosal Immunity. In *Trends in Immunology* (Vol. 39, Issue 9, pp. 677–696). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.04.002>
- Askari, N., & Ghanbarpour, R. (2019). Molecular investigation of the colicinogenic *Escherichia coli* strains that are capable of inhibiting *E. coli* O157:H7 in vitro. *BMC Veterinary Research*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1771-y>
- Babu, G., Singaravelu, B., Srikumar, R., Reddy, S., & Kokan, A. (2017). Comparative Study on the Vaginal Flora and Incidence of Asymptomatic Vaginosis Among Healthy Women and in Women With Infertility Problems of Reproductive Age. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11(8).
- Bakker, G. J., & Nieuwdorp, M. (2017). Fecal Microbiota Transplantation: Therapeutic Potential for a Multitude of Diseases beyond *Clostridium difficile*. *Microbiology Spectrum*, 5(4). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.bad-0008-2017>
- Bäumler, A. J., & Sperandio, V. (2016). Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. In *Nature* (Vol. 535, Issue 7610, pp. 85–93). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nature18849>
- Belkaid, Y., & Harrison, O. J. (2017). Homeostatic Immunity and the Microbiota. In *Immunity* (Vol. 46, Issue 4, pp. 562–576). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.04.008>
- Bermúdez-Humarán, L. G., Salinas, E., Ortiz, G. G., Ramirez-Jirano, L. J., Morales, J. A., & Bitzer-Quintero, O. K. (2019). From probiotics to psychobiotics: Live beneficial bacteria which act on the brain-gut axis. In *Nutrients* (Vol. 11, Issue 4). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu11040890>
- Calatayud, M., Dezutter, O., Hernandez-Sanabria, E., Hidalgo-Martinez, S., Meysman, F. J. R., & Van De Wiele, T. (2019). Development of a host-microbiome model of the small intestine. *FASEB Journal*, 33(3), 3985–3996. <https://doi.org/10.1096/fj.201801414R>

- Cryan, J. F., O'riordan, K. J., Cowan, C. S. M., Sandhu, K. V., Bastiaanssen, T. F. S., Boehme, M., Codagnone, M. G., 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., ... Dinan, T. G. (2019). The microbiota-gut-brain axis. *Physiological Reviews*, 99(4), 1877–2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
- Ge, X., Pan, J., Liu, Y., Wang, H., Zhou, W., & Wang, X. (2018). Intestinal Crosstalk between Microbiota and Serotonin and its Impact on Gut Motility. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 19(3), 190–195. <https://doi.org/10.2174/1389201019666180528094202>
- Iebba, V., Totino, V., Gagliardi, A., Santangelo, F., Cacciotti, F., Trancassini, M., Mancini, C., Cicerone, C., Corazziari, E., Pantanella, F., & Schippa, S. (2016). Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. In *New Microbiologica* (Vol. 39).
- Jenkins, T. A., Nguyen, J. C. D., Polglaze, K. E., & Bertrand, P. P. (2016). Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the gut-brain axis. In *Nutrients* (Vol. 8, Issue 1). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu8010056>
- Kelly, J. R., Allen, A. P., Temko, A., Hutch, W., Kennedy, P. J., Farid, N., Murphy, E., Boylan, G., Bienenstock, J., Cryan, J. F., Clarke, G., & Dinan, T. G. (2017). Lost in translation? The potential psychobiotic *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) fails to modulate stress or cognitive performance in healthy male subjects. *Brain, Behavior, and Immunity*, 61, 50–59. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.11.018>
- Kim, S., Covington, A., & Pamer, E. G. (2017). The intestinal microbiota: Antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. In *Immunological Reviews* (Vol. 279, Issue 1, pp. 90–105). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/imr.12563>
- Lamas, A., Regal, P., Vázquez, B., Cepeda, A., & Franco, C. M. (2019). Short chain fatty acids commonly produced by gut microbiota influence *Salmonella enterica* motility, biofilm formation, and gene expression. *Antibiotics*, 8(4). <https://doi.org/10.3390/antibiotics8040265>
- Lu, J., Synowiec, S., Lu, L., Yu, Y., Bretherick, T., Takada, S., Yarnykh, V., Caplan, J., Caplan, M., Claud, E. C., & Drobyshevsky, A. (2018). Microbiota influence the development of the brain and behaviors in C57BL/6J mice. *PLoS ONE*, 13(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201829>
- Milani, C., Duranti, S., Bottacini, F., Casey, E., Turrone, F., Mahony, J., Belzer, C., Delgado Palacio, S., Arboleya Montes, S., Mancabelli, L., Lugli, G. A., Rodriguez, J. M., Bode, L., de Vos, W., Gueimonde, M., Margolles, A., van Sinderen, D., & Ventura, M. (2017). The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 81(4). <https://doi.org/10.1128/membr.00036-17>
- Noce, A., Marrone, G., Di Daniele, F., Ottaviani, E., Jones, G. W., Bernini, R., Romani, A., & Rovella, V. (2019). Impact of gut microbiota composition on onset and progression of chronic non-communicable diseases. *Nutrients*, 11(5). <https://doi.org/10.3390/nu11051073>
- Ochoa-Repáraz, J., & Kasper, L. H. (2016). The Second Brain: Is the Gut Microbiota a Link Between Obesity and Central Nervous System Disorders? In *Current obesity reports* (Vol. 5, Issue 1, pp. 51–64). Curr Obes Rep. <https://doi.org/10.1007/s13679-016-0191-1>
- Oliveira, L., Teixeira, F., & Sato, M. (2018). Impact of Retinoic Acid on Immune Cells and Inflammatory Diseases. *Mediators of Inflammation*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/3067126>
- Pellegrini, C., Antonioli, L., Colucci, R., Blandizzi, C., & Fornai, M. (2018). Interplay among gut microbiota,

- intestinal mucosal barrier and enteric neuro-immune system: a common path to neurodegenerative diseases? In *Acta Neuropathologica* (Vol. 136, Issue 3, pp. 345–361). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1856-5>
- Pokusaeva, K., Johnson, C., Luk, B., Uribe, G., Fu, Y., Oezguen, N., Matsunami, R. K., Lugo, M., Major, A., Mori-Akiyama, Y., Hollister, E. B., Dann, S. M., Shi, X. Z., Engler, D. A., Savidge, T., & Versalovic, J. (2017). GABA-producing *Bifidobacterium dentium* modulates visceral sensitivity in the intestine. *Neurogastroenterology and Motility*, 29(1). <https://doi.org/10.1111/nmo.12904>
- Price, A. E., Shamardani, K., Lugo, K. A., Deguine, J., Roberts, A. W., Lee, B. L., & Barton, G. M. (2018). A Map of Toll-like Receptor Expression in the Intestinal Epithelium Reveals Distinct Spatial, Cell Type-Specific, and Temporal Patterns. *Immunity*, 49(3), 560-575.e6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.07.016>
- Ramakrishna, B. S. (2013). Role of the gut microbiota in human nutrition and metabolism. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, 28(S4), 9–17. <https://doi.org/10.1111/jgh.12294>
- Saraf, M. K., Piccolo, B. D., Bowlin, A. K., Mercer, K. E., LeRoith, T., Chintapalli, S. V., Shankar, K., Badger, T. M., & Yeruva, L. (2017). Formula diet driven microbiota shifts tryptophan metabolism from serotonin to tryptamine in neonatal porcine colon. *Microbiome*, 5(1), 77. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0297-z>
- Takaba, H., & Takayanagi, H. (2017). The Mechanisms of T Cell Selection in the Thymus. In *Trends in Immunology* (Vol. 38, Issue 11, pp. 805–816). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.07.010>
- Takiishi, T., Fenero, C. I. M., & Câmara, N. O. S. (2017). Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. In *Tissue Barriers* (Vol. 5, Issue 4). Taylor and Francis Inc. <https://doi.org/10.1080/21688370.2017.1373208>
- Tanoue, T., Atarashi, K., & Honda, K. (2016). Development and maintenance of intestinal regulatory T cells. In *Nature Reviews Immunology* (Vol. 16, Issue 5, pp. 295–309). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.36>
- Tsai, Y. L., Lin, T. L., Chang, C. J., Wu, T. R., Lai, W. F., Lu, C. C., & Lai, H. C. (2019). Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. In *Journal of Biomedical Science* (Vol. 26, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0493-6>
- Wang, S., Jiang, W., Ouyang, T., Shen, X. Y., Wang, F., Qu, Y. hua, Zhang, M., Luo, T., & Wang, H. Q. (2019). Jatropha rhizine Balances the Gut Microbiota and Reverses Learning and Memory Deficits in APP/PS1 transgenic mice. *Scientific Reports*, 9(1), 1–15. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56149-9>
- Weingarden, A. R., & Vaughn, B. P. (2017). Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease. In *Gut Microbes* (Vol. 8, Issue 3, pp. 238–252). Taylor and Francis Inc. <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1290757>
- Wilkins, T., & Sequoia, J. (2017). Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence. In *American family physician* (Vol. 96, Issue 3, pp. 170–178). Am Fam Physician.
- Yang, S. C., Lin, C. H., Aljuffali, I. A., & Fang, J. Y. (2017). Current pathogenic *Escherichia coli* foodborne outbreak cases and therapy development. In *Archives of Microbiology* (Vol. 199, Issue 6, pp. 811–825). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00203-017-1393-y>
- Yano, J. M., Yu, K., Donaldson, G. P., Shastri, G. G., Ann, P., Ma, L., Nagler, C. R., Ismagilov, R. F., Mazmanian, S. K., & Hsiao, E. Y. (2015). Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*, 161(2), 264–276. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.047>

- 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). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00048>
- Yunes, R. A., Poluektova, E. U., Dyachkova, M. S., Klimina, K. M., Kovtun, A. S., Averina, O. V., Orlova, V. S., & Danilenko, V. N. (2016). GABA production and structure of gadB/gadC genes in *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains from human microbiota. *Anaerobe*, 42, 197–204. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2016.10.011>