

**Universidad de Ciencias Médicas de Granma**  
**Facultad de Ciencias Médicas Bayamo**  
**Tercer Congreso Virtual de Ciencias Básicas Biomédicas en Granma**

**Conferencia 1. Microbiota intestinal, actividad metabólica y su relación con el organismo humano.**

**Autor:** M. Sc. Lic. Elio Felipe Cruz Manzano

Lic en Química-Biología. Master en Bioquímica de la Nutrición. Profesor Auxiliar. Facultad de Ciencias Médicas Bayamo. Correo electrónico: [eliocruz@infomed.sld.cu](mailto:eliocruz@infomed.sld.cu)

**Introducción**

El cuerpo humano está poblado por miríadas de microorganismos. Los colonizadores microbianos del intestino (microbiota) son parte funcional y no prescindible del organismo humano: aportan genes (microbioma) y funciones adicionales a los recursos de nuestra especie.

Durante las últimas décadas la microbiota intestinal ha sido identificada como un mediador clave en la interacción dieta-salud. La microbiota intestinal está implicada en numerosas funciones, tales como, metabólicas, efecto de barrera para la prevención de infecciones, vascularización, homeostasis ósea y desarrollo del Sistema Inmune.

El objetivo de esta conferencia es mostrar en términos generales la composición de la microbiota intestinal principalmente del adulto, teniendo en cuenta los factores que influyen en su adquisición en etapas tempranas y sus cambios en la senescencia, así como, su actividad metabólica y la relación de esta con la del cuerpo humano.

**Desarrollo**

El estudio de este tema lo haremos siguiendo los siguientes aspectos:

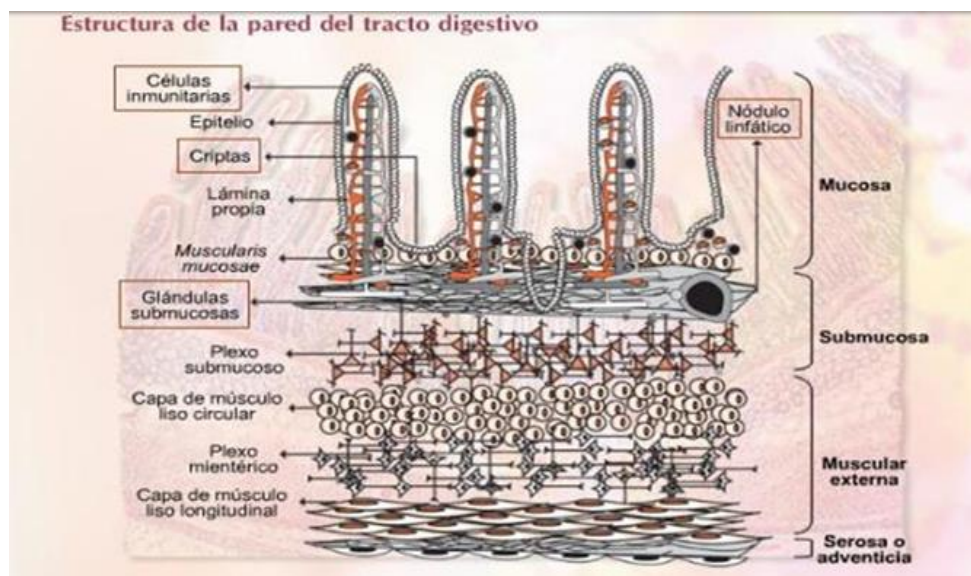
- Algunos aspectos del ecosistema gastro-intestinal.
- Instauración de la microbiota intestinal del humano. Composición. Enterotipos.
- Actividad metabólica de la microbiota intestinal del organismo humano.

- Actividad metabólica de la microbiota intestinal y su relación con la fisiología del organismo humano.

### Algunos aspectos del ecosistema gastro intestinal.

En términos de ecosistema, el aparato gastro intestinal (TGI) es el lugar geográfico donde coexisten armónicamente constituyentes vivos e inertes. Es un lugar específico delimitado por su pared, no está nunca vacío, está abierto por sus extremos (cavidad oral y ano). Por el extremo oral penetran los constituyentes inertes (alimentos, xenobióticos, toxinas) y los vivos (microorganismos), los que se asocian a las secreciones y substratos digestivos del huésped: saliva, jugos gástricos, bilio-pancreático, intestinales y moco.

La figura 1, muestra la estructura general de la pared del tracto digestivo, llamada también barrera intestinal.

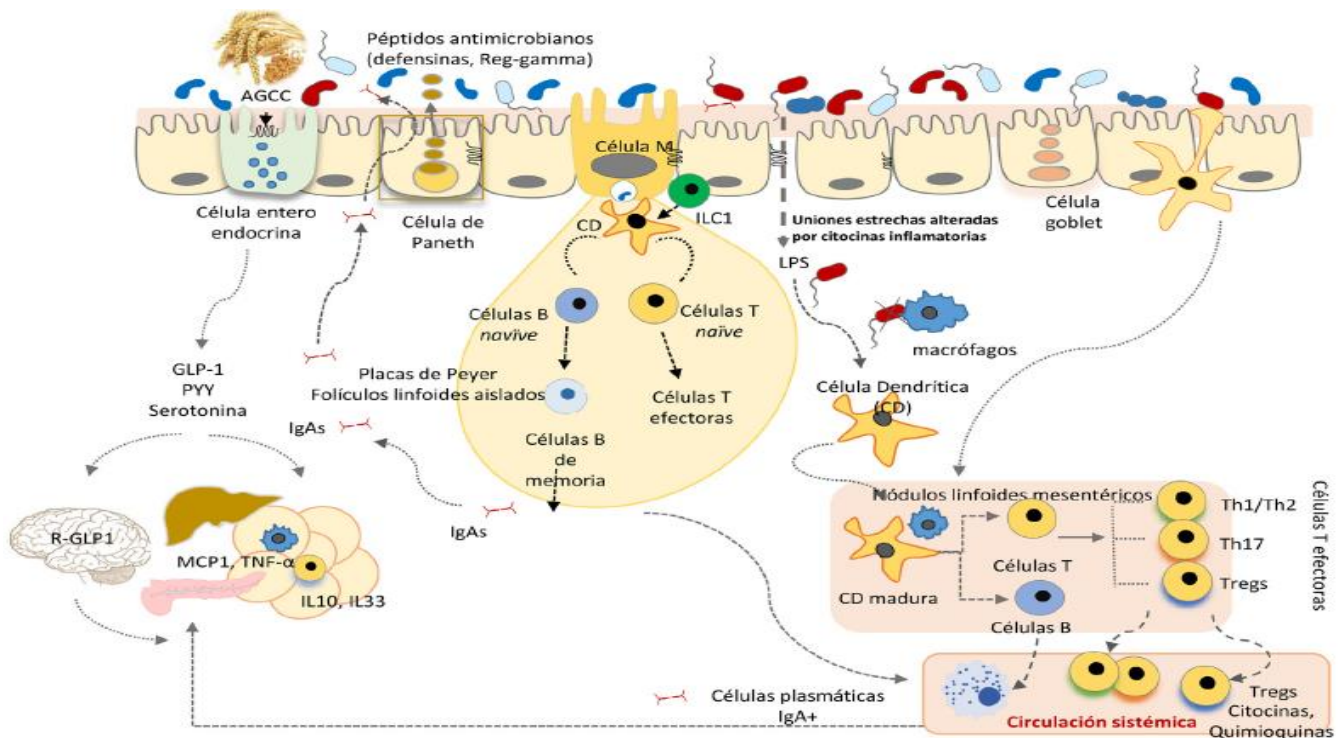


La barrera microbiana es la capacidad que tienen algunos microorganismos para producir el efecto de reprimir poblaciones microbianas que llegan al lumen intestinal con potencialidad patógena, y así evitar el efecto nocivo.

El TGI es una barrera selectiva constituida por células epiteliales, que limitan el contacto directo de microorganismos, residentes o transeúntes, con células inmunes especializadas de la lámina propia, y su propagación sistémica, contribuyendo a la homeostasis inmunológica (fig. 2). Esta barrera incluye enterocitos (90-95%), células

enteroendocrinas, células caliciformes (goblet), células M que participan en la captura de antígenos y células de Paneth. Las células caliciformes secretan glicoproteínas de mucina, que en el intestino grueso se ensamblan generando 2 capas de moco y, a través de la más externa, se atrapa a un gran número de microbios, evitando su acceso al epitelio y facilitando su eliminación en las heces. En el intestino delgado se encuentran las células Paneth responsables de la secreción de péptidos antimicrobianos (defensinas, Reg-gamma, etc.), que inhiben el crecimiento de determinadas bacterias e impiden su contacto directo con el epitelio. A su vez, las bacterias comensales regulan la expresión de los genes que codifican la mucina (MUC-2, MUC-3) y modifican su patrón de glicosilación, así como, la producción de péptidos antimicrobianos, contribuyendo a regular la adhesión, colonización e invasión microbiana.

La figura 2, muestra la función de barrera del intestino, e incluye la influencia de la microbiota y sus metabolitos sobre la misma, el sistema inmunitario y neuroendocrino, sobre este último aspecto se discutirá posteriormente.



La microbiota comensal también tiene un efecto trófico, influyendo en la proliferación de las células epiteliales y el mantenimiento de las uniones intercelulares estrechas y, de este

modo, contribuye a fortalecer la función del epitelio como barrera física frente a la entrada de agentes exógenos. La producción de inmunoglobulina A secretora (IgAs) constituye otro mecanismo defensivo que limita el acceso de bacterias a la mucosa. Las células dendríticas reconocen y capturan pequeñas cantidades de bacterias e interaccionan con las células B y T de las placas de Peyer, activando la producción de IgA específicas. Estas IgAs son transportadas a través del epitelio y, una vez en la luz, se unen a bacterias intestinales contribuyendo al control de patógenos, neutralizando toxinas y favoreciendo su eliminación.

En la lámina propia, los macrófagos fagocitan y eliminan los microorganismos que hubieran penetrado a través del epitelio intestinal. Las bacterias u otros antígenos capturados por células dendríticas son llevados a ganglios linfáticos mesentéricos, donde pueden influir en la diferenciación de los linfocitos T en células efectoras o reguladoras, según el tipo de estímulo antigénico y el tono inflamatorio. La homeostasis intestinal se mantiene mediante un sistema de controles y equilibrios entre las células T efectoras inflamatorias, que incluyen las células Th1 (CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> que migran al epitelio convirtiéndose en linfocitos intraepiteliales), las células Th17 y las células T reguladoras Foxp3<sup>+</sup> antiinflamatorias (Tregs) que participan en el desarrollo de tolerancia.

Las bacterias comensales están implicadas en el desarrollo de células Tregs, la ausencia de respuesta por parte de las células T efectoras y la inducción de apoptosis o anergia de las células T, evitando la inflamación crónica y los fenómenos autoinmunes.

Las células linfoides innatas (CLI) se localizan en el epitelio intestinal y la lámina propia, y están involucradas en el mantenimiento de respuestas inmunes apropiadas a los distintos microorganismos, potenciando la inmunidad adaptativa, y regulando la inflamación y la reparación de tejidos en la mucosa intestinal. Las funciones de las CLI también están reguladas por la microbiota comensal.

Después de exponer los aspectos relacionados con el metabolismo de la microbiota intestinal se volverá a la figura 2 para exponer la influencia de los productos del mismo sobre la función de barrera del intestino, el sistema inmunitario y neuroendocrino.

### **Instauración de la microbiota intestinal del humano. Composición. Enterotipos.**

La adquisición de la microbiota está influida por numerosos factores: tipo de parto, edad gestacional, alimentación inicial, exposición a antibióticos, etc. No obstante, ha quedado claro que la dieta es uno de los factores clave implicados en la configuración de la microbiota intestinal, y tiene efectos marcados en la diversidad microbiana, así como, en la abundancia y capacidad metabólica de microbios específicos.

La microbiota intestinal del humano abarca  $10^{14}$  microorganismos residentes, incluidas bacterias, virus, hongos y protozoos, que son comensales con el tracto intestinal humano. La comunidad de microbios se denomina microbiota, mientras que sus genes colectivos se denominan microbioma. La mayoría de los microorganismos residen en las partes más distales del tracto digestivo, donde su biomasa supera las  $10^{11}$  células por gramo de contenido.

La microbiota residente o autóctona se encuentra adherida a las células epiteliales de la mucosa y se caracteriza por estar constituida por microorganismos fijos, que se restablecen constante y rápidamente, se adaptan bien a las condiciones ecológicas, evitan agresiones, son sensibles, estables e inoocuos. Los microorganismos de la microbiota pasajera no se fijan al epitelio, ni se establecen en el intestino, proceden del entorno, los alimentos, de la porción superior del TGI y son resistentes.

Entre los microorganismos residentes, las bacterias representan el grupo mejor estudiado. Las bacterias se clasifican taxonómicamente en filos, clases, órdenes, familias, géneros, especies y cepas. Hasta la fecha, se han identificado 25 filos diferentes, aproximadamente 2000 géneros y 5000 especies. La abundancia filogenética a nivel de filum y género se muestra en la figura 3.

En el adulto, el 90% de las bacterias intestinales pertenecen a 2 filos: Bacteroidetes y Firmicutes. Las Proteobacterias, Actinobacterias, Fusobacterias y Verrucomicrobia completan el 10% restante junto con pocas especies del dominio Arquea. La microbiota intestinal humana incluye también levaduras, fagos y protistas. El componente viral está

dominado por bacteriófagos. Los Bacteroidetes y Firmicutes constituyen entre el 70% y el 90% de la microbiota intestinal humana sana total.

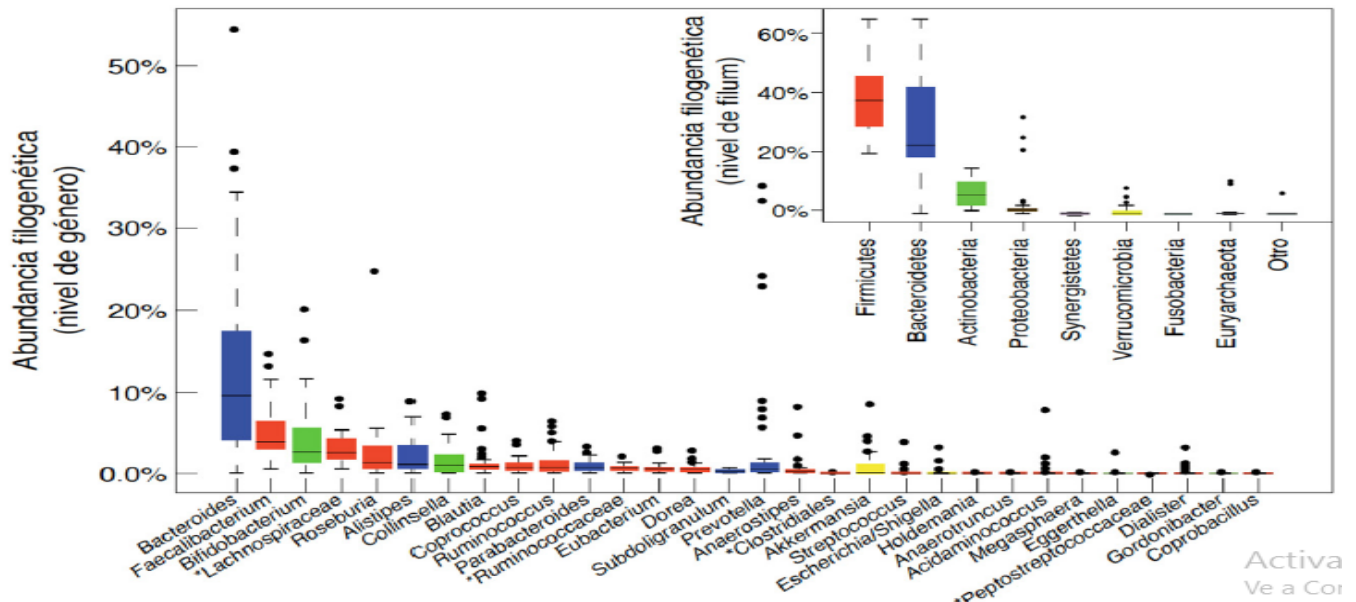


Fig. 3. Abundancia filogenética de las bacterias a nivel de filum y género.

Los géneros dentro del filo Firmicutes incluyen Clostridium, Lactobacillus, Bacillus, Enterococcus y Ruminococcus, mientras que el filo Bacteroidetes se compone predominantemente de los géneros Bacteroides y Prevotella. El Bifidobacterium es el principal género representativo del filo Actinobacteria. Los Bacteroides son Bacilos Gramnegativos, en tanto, las Eubacterium, Bifidobacterium y Catenabacterium son Bacilos Grampositivos. Los Peptostreptococcus, Ruminococcus, Veillonella y Acidaminococcus son Cocos Grampositivos.

Recientemente, se ha demostrado que la microbiota se puede subdividir efectivamente en diferentes enterotipos, cada uno de ellos enriquecido por géneros bacterianos particulares, pero todos parecen compartir una alta uniformidad funcional. El concepto de enterotipo sugiere que el ecosistema microbiano en el intestino humano conforma estados internos de simbiosis entre los distintos miembros de la comunidad microbiana, probablemente determinados por las propias redes metabólicas o sociales en las que se integran. Estas interacciones explican la estabilidad y la resiliencia de un ecosistema sujeto a fluctuaciones. El primer enterotipo es común entre personas con una dieta occidental

habitual rica en proteínas de origen animal y, por lo general, tiene una mayor abundancia de *Bacteroides* spp. El segundo enterotipo tiene una gran abundancia de *Prevotella* y normalmente se asocia con personas que consumen dietas ricas en alimentos de origen vegetal. Además, se ha sugerido el uso de la relación *Prevotella/Bacteroides* como indicador simplificado para caracterizar el enterotipo. El tercer enterotipo se caracteriza por una gran abundancia del género *Ruminococcus* dentro del filo Firmicutes, en algunos estudios se plantea que también pueden dominar *Bifidobacterium*.

Un tema de controversia es el referido a la consideración de la "microbiota saludable". Se ha sugerido que puede definirse por la resistencia (capacidad de resistir perturbaciones) y resiliencia (retorno al estado inicial) de la misma. También la diversidad y riqueza de microorganismos se ha utilizado como un marcador de microbiota sana, aunque también es un factor que puede dificultar la decisión. Los géneros bacterianos pueden considerarse simbioses beneficiosos, lo que significa que viven en una relación mutuamente beneficiosa con el huésped humano. Al mismo tiempo, otros géneros bacterianos han sido clasificados como patógenos potenciales y un desequilibrio en la proporción de estas bacterias podría aumentar la susceptibilidad del huésped a enfermarse.

En los últimos años, en lugar de definir una microbiota saludable basado en la presencia de microbios específicos, se ha sugerido realizarlo por la presencia de funciones microbianas claves, descritas como "núcleo funcional". Esto significa que las funciones metabólicas pueden ser desarrolladas por diferentes microorganismos, de modo que en individuos con diferente composición de la microbiota las funciones pueden ser semejantes.

La colonización microbiana y el desarrollo de una microbiota intestinal propiamente dicha comienza en el parto. Los bebés nacidos por parto vaginal tienen una microbiota inicial que se asemeja a la de la vagina materna, mientras que los nacidos mediante cesárea muestran perfiles propios de la piel o del ambiente. La lactancia materna exclusiva favorece la colonización dominante por bifidobacterias ya que la presencia preponderante de esta especie bacteriana facilita el uso de glucanos, polisacáridos y oligosacáridos de la

leche materna favoreciendo su digestión y adaptando el tracto gastrointestinal para la futura digestión de comida sólida.

Con la introducción de la alimentación sólida y la retirada de la lactancia hay cambios importantes, y los filos Bacteroidetes y Firmicutes pasan a ser dominantes para el resto de la vida. A los 3 años, la microbiota se asemeja al a del adulto, aunque algunos grupos microbianos alcanzan sus niveles definitivos en la adolescencia. El envejecimiento se asocia a pérdida de diversidad microbiana y cambios en los niveles de algunos microorganismos. Los cambios se correlacionan con una disfunción inmunitaria, incremento del estado inflamatorio. Los niveles de microorganismos con capacidad antiinflamatoria, como *Faecalibacterium prausnitzii* y otros microorganismos beneficiosos como las bifidobacterias, están disminuidos.

### **Actividad metabólica de la microbiota intestinal del organismo humano.**

Como órgano adquirido y esencial del cuerpo, la microbiota intestinal proporciona una amplia variedad de funciones beneficiosas, como las siguientes:

1. Utilización de nutrientes no digeridos y por ende no absorbidos en la síntesis de factores nutricionales, como las vitaminas del grupo B, la vitamina K y aminoácidos.
2. Fermentación de glúcidos complejos no digeribles en el intestino delgado y fibras solubles.
3. Desintoxicar los xenobióticos nocivos.
4. Desarrollo de un sistema inmunológico sistémico e intestinal robusto.
5. Proporcionar señales para la renovación epitelial y mantener la integridad intestinal.
6. Secreción de productos antimicrobianos, que seleccionan negativamente bacterias patógenas mediante el desarrollo de resistencia a la colonización.

Estas funciones son vitales, porque en ausencia de microbiota intestinal o con su ablación con antibióticos de amplio espectro, pueden tener consecuencias negativas.

El proceso más común es la fermentación de glúcidos complejos no digeribles y fibras solubles, que generan ácidos grasos de cadena corta (AGCC), principalmente ácido acético (2C), propiónico (3C) y butírico (4C), en una tasa molar aproximada de 60:20:20, respectivamente, se producen aproximadamente entre 500 y 600 mmol de AGCC en el

intestino por día dependiendo del contenido de fibra en la dieta, la composición de la microbiota y el tiempo de tránsito intestinal. Este proceso es realizado por organismos colónicos como *Bacteroides*, *Roseburia*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* y enterobacteria. Aunque la fermentación anaeróbica de las fibras es la mayor fuente de AGCC, también se pueden producir acetato, propionato y butirato a partir del metabolismo de los aminoácidos.

La mayor parte de los AGCC producidos son utilizados mayormente por los colonocitos como fuente de energía y ejercen otras funciones a este nivel. Los que no se metabolizan en los colonocitos pasan al torrente circulatorio alcanzando órganos distales y ejerciendo importantes funciones.

Las bacterias productoras de butirato han ganado atención recientemente porque son importantes para un colon sano y cuando se alteran contribuyen a enfermedades emergentes, como la enfermedad inflamatoria intestinal. El butirato puede ser producido directamente por *Butyricoccus pullicaecorum*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia* e indirectamente mediante bacterias que producen butirato con lactato, como en el caso de *Eubacterium ballii*, *Anaerostipes caccae* y *Escherichia coli*. Cambios en las bacterias productoras de butirato causados por la biodisponibilidad del sustrato o los cambios en la membresía y abundancia de los microbios intestinales pueden cambiar drásticamente la producción y la cantidad de AGCC que se entregan al intestino y a los órganos distales.

Las bacterias, como las de los géneros *Clostridium*, *Eubacterium* y *Butyrivibrio*, pueden producir butirato en la luz intestinal a niveles mM. Adicionalmente estas bacterias producen como productos finales de la fermentación lactato, succinato o formiato, que son utilizados por las propias bacterias para proliferar y sobrevivir.

Los AGCC mejoran la salud intestinal a través de una serie de efectos locales, que van desde el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal, la producción de moco y la protección contra la inflamación.

La integridad de la barrera intestinal puede verse afectada por la proliferación aumentada de determinadas bacterias. Tal es el caso de las bacterias Gram -, como los Bacilos Bacteroides. Las mismas presentan en su pared un lipopolisacárido (LPS). Este lipopolisacárido, aunque es producido en el lumen del intestino, puede infiltrar la barrera intestinal y pasar a la circulación general donde puede ser un factor relacionado con varios trastornos metabólicos del hospedero que se discutirán más adelante y en los próximos temas. Por lo que el aumento en la proporción de bacterias Gram-negativas puede disminuir la integridad de la mucosa intestinal y conducir a niveles más altos de LPS en plasma. Por otra parte los AGCC al ser una fuente de energía mantienen la estructura y función de las células epiteliales del colon.

No obstante, al mencionado papel del LPS, los bajos niveles en la circulación tienen una relevancia biológica, la cual parece estar relacionada con la modulación inmune, por ejemplo, el aumento de la capacidad fagocítica, la proliferación de linfocitos y la secreción de linfocinas son algunos efectos de la estimulación del sistema inmunológico por el LPS. El nivel de mediadores producidos por las células activadas determina los efectos beneficiosos, como la resistencia a las infecciones, o los efectos negativos, como el aumento de la inflamación.

Es interesante señalar que también se ha demostrado que el butirato producido por las bacterias del colon puede regular la composición de Bacteroides en el intestino, al inhibir el crecimiento de especies que dependen del azúcar disponible en el medio. Esto ocurre por Bacteroides que presentan una expresión aumentada de Acil-CoA transferasa y reducida de Acil-CoA tioesterasa lo que resulta en una acumulación de butiril-CoA, un metabolito tóxico del butirato dentro de la célula.

Los efectos antiinflamatorios pueden estar mediados directamente por las fibras dietéticas que forman estructuras que albergan patógenos intestinales, bloqueando la interacción con las células epiteliales del colon. Sin embargo, las interacciones más importantes se producen con la microbiota intestinal, que utiliza fibras dietéticas como fuente de energía, lo que promueve el crecimiento de especies de Bifidobacterium y Lactobacillus. Cuando no se dispone de fibra dietética, la microbiota intestinal puede comenzar a utilizar

mucanoglucanos como fuente de energía alternativa, lo que resulta en la degradación de la capa mucosa y la posterior inflamación. Los AGCC también regulan la producción de citoquinas proinflamatorias por parte de las células epiteliales del colon.

Además, los AGCC tienen una variedad de propiedades inmunorreguladoras. Las interacciones entre la microbiota y las células del sistema inmune innato se producen a través de receptores de reconocimiento de patrones moleculares microbianos (TLR, NODs, inflamasomas, etc.) o de metabolitos (triptófano, indoles, butirato) producidos por la microbiota (receptor de hidrocarburos de arilo [AhR], receptores acoplados a proteínas G [GPRs]). Estos estímulos activan tanto las funciones de barrera anteriormente descritas, como la síntesis de otros mediadores (citocinas, moléculas co-estimuladoras, etc.) que regulan la respuesta de células inmunes especializadas del tejido linfoide asociado al intestino, coordinando sus acciones para evitar la invasión de patógenos y favorecer el desarrollo de tolerancia a antígenos inocuos. Por ejemplo, la activación del TLR2 por ácidos lipoteicoicos de bacterias Gram-positivas regula uniones estrechas entre enterocitos y contribuye a impedir aumentos de permeabilidad paracelular, que podrían provocar excesiva activación inmunológica e inflamación sistémica. Los Clostridios de los grupos IV y XIVa inducen expansión de células T reguladoras en la lámina propia y a nivel sistémico, presumiblemente a través de la producción de AGCC, que actúan sobre receptores acoplados a proteínas G modulando la función de las células inmunes. Ver figura 2.

La microbiota comensal, a través de la generación de AGCC, ejerce efectos tróficos sobre la mucosa intestinal y activan diversos receptores acoplados a proteínas G. El Receptor de Ácidos Grasos Libres 2 (RAGL2) colónico activado por AGCC desencadena un aumento de la motilidad intestinal y la liberación de hormonas entero endocrinas anoréxicas desde las criptas de los colonocitos, como el péptido similar al glucagón (GLP-1) o el péptido tirosina-tirosina (PYY). Por su parte la activación del Receptor de Ácidos Grasos Libres 3 (RAGL3) de neuronas entéricas conduce a una disminución en la secreción de aniones y la motilidad intestinal.

Las células epiteliales también están implicadas en la síntesis de glucocorticoides, que desempeñan una función antiinflamatoria y endocrina, y tanto su síntesis como la expresión de sus receptores puede verse modificada por la composición de la microbiota intestinal.

La microbiota también interviene de forma directa o indirecta en la síntesis de compuestos neuroactivos, incluidos distintos neurotransmisores (serotonina, dopamina, ácido y amino butírico [GABA], etc.). La influencia de la microbiota en la síntesis de serotonina parece particularmente relevante ya que hasta un 90% de este neurotransmisor se sintetiza en el intestino.

La microbiota intestinal puede estar implicada tanto en la reducción de los niveles de serotonina (por su capacidad de metabolizar el triptófano que actúa como precursor), como en su producción estimulando la expresión de los genes del hospedador (triptófano 1 hidroxilasa) implicados en su síntesis, posiblemente a través del efecto estimulador de los AGCC.

La microbiota intestinal también produce una serie de otros metabolitos que incluyen muchos productos naturales aún no identificados o caracterizados de manera incompleta, así como, compuestos bien conocidos como los ácidos linoleicos conjugados y los ácidos biliares secundarios, todos los cuales tienen efectos locales y sistémicos. El ácido linoleico conjugado, derivado del metabolismo bacteriano del ácido linoleico dietético, tiene muchos efectos putativos sobre las funciones del huésped incluyendo ser antiinflamatorio y regular vías metabólicas.

La microbiota también puede generar compuestos potencialmente tóxicos, como la formación de trimetilamina a partir de colina y carnitina presentes en la dieta.

### **Actividad metabólica de la microbiota intestinal y su relación con la fisiología del organismo humano.**

Los AGCC y los péptidos entero-endocrinos contribuyen a regular la homeostasis energética, modulando aspectos como el metabolismo de la glucosa, la sensibilidad a la

insulina, la termogénesis y el apetito, a través de efectos endocrinos sobre órganos periféricos (hígado y el tejido adiposo blanco y marrón), y mediante vías señalización neural (sistema nervioso entérico y autónomo) que llegan al sistema nervioso central, donde se integran las señales que regulan el balance energético a corto (GLP-1) y largo plazo (insulina, leptina).

Las hormonas entero endocrinas mencionadas anteriormente, liberadas desde las criptas de los colonocitos disminuyen el apetito al dirigirse al cerebro y afectan múltiples funciones de órganos. El GLP-1, participa en la homeostasis de la glucosa, principalmente por su papel en la disminución de la concentración de la glucosa en el plasma, en la mejora de la secreción de insulina y de la resistencia a la misma, además de preservar la función de las células  $\beta$ .

En los adipocitos, la activación de RAGL2 inhibe la lipólisis, la acumulación de lípidos y reduce la resistencia a la insulina de manera dependiente de  $G_i/o$ . El acetato y el propionato activan al RAGL2 en los mismos para aumentar la expresión de la hormona leptina, que reduce el peso. De esta manera, los carbohidratos dietéticos específicos, modificados por la microbiota intestinal, pueden enviar señales a receptores específicos para alterar el metabolismo energético.

La activación del RAGL2 en las células beta pancreáticas aumenta o disminuye la liberación de insulina de manera dependiente de  $G_q$  y  $G_i$ , respectivamente, mientras que la activación del RAGL3 disminuye la liberación de insulina. El RAGL3 se expresa en el SNP, donde su activación conduce a un aumento de la frecuencia cardíaca, el consumo de oxígeno y el gasto energético. Todas las funciones del RAGL3 informadas están mediadas por  $G_i$ . De esta forma los AGCC pueden estar implicado en la regulación directa de la función de las células de los islotes. Esta hipótesis es soportada por los resultados de algunos estudios que demuestran el efecto del butirato en la función y diferenciación de las células  $\beta$  del páncreas.

Es interesante apuntar que se ha informado recientemente que la expresión de los RAGL puede verse afectada por las diferencias en la composición de la microbiota intestinal, a

través de la regulación epigenética de la expresión génica, a la cual nos referiremos más adelante.

Se ha demostrado además, que los AGCC ejercen un efecto antiinflamatorio mediante la activación de la proteína G acoplada a los RAGL2 y RAGL3, lo cual provoca una mayor cohesión de las células del epitelio intestinal y reduce la infiltración de antígenos microbianos. Además se ha demostrado que la respuesta inflamatoria es regulada por la interacción entre los AGCC y el RAGL2.

Otro mecanismo por el cual los AGCC regulan las funciones sistémicas es mediante la inhibición de la actividad de la histona desacetilasa (HDAC), promoviendo así la acetilación de residuos de lisina en las histonas nucleosomales en varias poblaciones celulares por las histonas acetiltransferasas (HAT). Este mecanismo de señalización intracelular se ha encontrado tanto en el intestino como en el tejido inmunológico asociado, así como en el sistema nervioso periférico y el SNC.

Al butirato se le ha atribuido un importante papel como inhibidor de las enzimas Histonas Desacetilasas (HDAC). La acetilación/desacetilación de las histonas es un mecanismo epigenético de control de la expresión de la información genética. Las histonas acetiladas hacen que la estructura de la cromatina sea más laxa, lo cual permite que los factores de transcripción y la maquinaria transcripcional basal se unan y aumenten la transcripción. La actividad reducida de HAT, la menor acetilación global de histonas y la disfunción transcripcional son características de muchas enfermedades neurodegenerativas, lo cual le atribuye al butirato un papel importante en la expresión de muchos genes que codifican para muchas proteínas entre los que se encuentran los que codifican enzimas implicadas en la glucólisis, la gluconeogénesis, el ciclo del TCA, el metabolismo de los ácidos grasos y el metabolismo del glucógeno, que están acetiladas.

## Conclusiones

La microbiota intestinal del humano está constituida por una enorme cantidad de microorganismos residentes, entre ellos miles de especies bacterianas, además de muchos eucariotas, protistas, virus, hongos, que no se fijan al epitelio. Varios son los factores que influyen en composición de la microbiota intestinal, sin embargo, la dieta es uno de los factores clave implicados en la configuración de la misma. Su actividad metabólica es muy intensa, no obstante, la fermentación de glúcidos complejos no digeribles en el intestino delgado y fibras solubles hasta AGCC juega un papel importante en la salud de la microbiota y en la fisiología del hospedero, en particular sobre la función de barrera del intestino, el sistema inmunitario y neuroendocrino.

## BIBLIOGRAFÍA

Álvarez Julia, Fernández Real José Manuel, Guarner Francisco, Gueimonde Miguel, Rodríguez Juan Miguel, Saenz de Pipaon Miguel, Sanz Yolanda. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología*. [Internet]. 2021 [citado 14 de septiembre de 2023]; 44 (2021): 519-535. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570521000583>

Berding Kirsten, Vlckova Klara, Marx Wolfgang, Schellekens Harriet, Stanton Catherine, Clarke Gerard, Jacka Felice, Dinan Timothy G., and Cryan John F. Diet and the Microbiota–Gut–Brain Axis: Sowing the Seeds of Good Mental Health. *Adv Nutr*. [Internet]. 2021 [citado 14 de septiembre 2023]; 12(4): 1239–1285. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8321864/pdf/nmaa181.pdf>

Bolognini Daniele, Dedeo Domonkos, Milligan Graeme. Metabolic and inflammatory functions of short-chain fatty acid receptors. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*. [Internet]. 2021 [citado 14 de septiembre 2023]; 2021 (16): 1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2020.06.005>

Gill PA, Inniss S, Kumagai T, Rahman FZ and Smith AM (2022) The Role of Diet and Gut Microbiota in Regulating Gastrointestinal and Inflammatory Disease. *Front. Immunol*.

[Internet]. 2022 [citado 14 de septiembre de 2023]; 13:866059. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9016115/pdf/fimmu-13-866059.pdf>

Landberg Rikard, Hanhineva Kati. Biomarkers of a Healthy Nordic Diet—From Dietary Exposure Biomarkers to Microbiota Signatures in the Metabolome. *Nutrients*. [Internet]. 2020 [citado 14 de septiembre de 2023]; 12: 27p. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7019922/pdf/nutrients-12-00027.pdf>

Martínez Kristina B., Pierre Joseph F., Chang Eugene B. The Gut Microbiota. *Gastroenterol Clin N Am*. [Internet]. 2016 [citado 14 de septiembre de 2023]; 45 (2016): 601–614. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2016.07.001>

Megan W. Bourassaa, Ishraq Alima, Scott J. Bultman and Rajiv R. Ratana. Butyrate, Neuroepigenetics and the Gut Microbiome: Can a High Fiber Diet Improve Brain Health?. *Neurosci Lett*. [Internet]. 2016 June 20 [citado 14 de septiembre 2023]; 625: 56–63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4903954/pdf/nihms760734.pdf>

Merino Rivera José Alfonso, Taracena Pacheco Santiago, Díaz Greene Enrique Juan, Rodríguez Weber Federico Leopoldo. Microbiota intestinal: “el órgano olvidado”. *Acta Med*. [Internet]. 2021 [citado 14 de septiembre de 2023]; 19 (1): 92-100. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/amga/v19n1/1870-7203-amga-19-01-92.pdf>

O’Riordan Kenneth J., Collins Michael K., Moloney Gerard M., Knox Emily G., Aburto María R., Fülling Christine, Morley Shane J., Clarke Gerard, Schellekens Harri“et, Cryan John F. Short chain fatty acids: Microbial metabolites for gut-brain axis signalling. *Molecular and Cellular Endocrinology*. [Internet]. 2022 [citado 14 de septiembre 2023]; 546: 11572. Disponible en: <https://wellmicro.com/wp-content/uploads/2022/09/Cervello-e-intestino-quali-connessioni.pdf>

Redondo-Useros N, Nova E, Gonzalez-Zancada N, Diaz LE, Gomez-Martinez S, Marcos A. Microbiota and lifestyle: a special focus on diet. *Nutrients*. [Internet]. 2020 [citado 14 de

septiembre de 2023]; 12(6):1776. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7353459/pdf/nutrients-12-01776.pdf>

Ryan KK, Seeley RJ. Physiology. Food as a hormone. Science. [Internet]. 2013 February 22 [citado 14 de septiembre 2023]; 339(6122): 918–919. Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4240228/pdf/nihms553787.pdf>

Silva YP, Bernardi A and Frozza RL. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. Front. Endocrinol. [Internet]. 2020 [citado 14 de septiembre de 2023]; 11: 25. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7005631/pdf/fendo-11-00025.pdf>

Singh Rasnik K., Chang Hsin-Wen, Yan Di, Lee Kristina M., Ucmak Derya, Wong Kirsten, Abrouk Michael, Farahnik Benjamin, Nakamura Mio, Hao Zhu Tian, Bhutani Tina and Liao Wilson. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. Transl Med. [Internet]. 2017 [citado 14 de septiembre de 2023]; 15:73. Disponible en:  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5385025/pdf/12967\\_2017\\_Article\\_1175.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5385025/pdf/12967_2017_Article_1175.pdf)

Sun Jun, Chang Eugene B. Exploring gut microbes in human health and disease: Pushing the envelope. Genes & Diseases. [Internet]. 2014 [citado 14 de septiembre de 2023]; (2014) 1, 132e139. Disponible en: <https://pdf.sciencedirectassets.com/308594/1-s2.0-S2352304214X00024/1-s2.0-S2352304214000026/main.pdf?X-Amz-Security->