

## De la flora intestinal al microbioma

Juan J. Sebastián Domingo<sup>1</sup> y Clara Sánchez Sánchez<sup>2</sup><sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Royo Villanova. Zaragoza. <sup>2</sup>Enfermería. Centro de Salud "Fernando El Católico". Zaragoza

Recibido: 14/03/2017 · Aceptado: 20/04/2017

Correspondencia: Juan J. Sebastián Domingo. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Royo Villanova. Avda. San Gregorio, s/n. 50015 Zaragoza. e-mail: jjsebastian@salud.aragon.es

## RESUMEN

En el presente artículo, se repasa la historia de la microbiota; se definen los conceptos relacionados de microbiota, microbioma, metagenoma, patobionte, disbiosis, holobionte, filotipo y enterotipo; se presentan algunos de los conocimientos más precisos y actualizados sobre la misma y se repasan sus funciones: metabólicas, nutricionales e inmunomoduladoras. Se comentan, de forma sucinta, aquellas patologías digestivas en cuya patogenia se ha implicado a la microbiota intestinal, incluyendo la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome del intestino irritable y la enfermedad celiaca, entre otras. Finalmente, se refieren algunos datos destacados y prometedores del trasplante de microbiota fecal en determinados procesos digestivos.

**Palabras clave:** Microbiota. Microbioma. Metagenoma. Disbiosis. Filotipo. Enterotipo.

## DE LA FLORA INTESTINAL AL MICROBIOMA

Mucho tiempo ha pasado, y mucho se ha avanzado, desde que, en 1683, Anton van Leeuwenhoek escribiera sobre unos "animáculos" que había observado en el tracto gastrointestinal al microscopio, fabricado por el mismo, sin saber que era la primera vez que alguien describía el aspecto de una bacteria (1). Casi dos siglos más tarde, en 1861, Louis Pasteur, el brillante bacteriólogo francés, descubriría las bacterias intestinales anaerobias (2). Al propio Pasteur se le atribuye el pensamiento "el papel de lo infinitamente pequeño en la naturaleza es infinitamente grande" (3).

Ilya Metchnikov, un científico ucraniano galardonado con el Premio Nobel en 1908 y profesor del Instituto Pasteur de París, ya había propuesto que las llamadas bacterias ácido lácticas (BAL) brindaban beneficios a la salud y, de alguna forma, eran capaces de promover la longevidad. Sugería que la llamada "autointoxicación intestinal" y el envejecimiento resultante podrían suprimirse modificando la flora intestinal y reemplazando los microbios proteolíticos, tales como *Clostridium*, que producen sustancias tóxicas como fenoles, indoles y amoníaco a partir de la digestión de las proteínas, por microbios útiles como los *Lactobacillus* (4).

El término *microbioma* lo acuñó, en 2001, Joshua Lederberg, biólogo molecular estadounidense que fue uno de los tres investigadores que obtuvieron en 1958 el Premio Nobel de Medicina. Se lo otorgaron por sus estudios genéticos en bacterias. Lederberg afirma que los microorganismos simbióticos y nosotros formamos una gran unidad metabólica, reconociendo que aquellas bacterias que se localizan en nuestro organismo, en realidad, nos están protegiendo (5).

En los últimos años, la investigación biomédica no ha dejado de avanzar en el conocimiento de la microbiota intestinal (flora intestinal hasta 2014), pero es mucho más lo que desconocemos de la misma que lo que hemos llegado a conocer en estos últimos tres siglos.

Durante los últimos años, dos grandes proyectos llevan a cabo la tarea de descifrar la estructura y funcionalidad de la microbiota humana, así como su relación con estados de enfermedad: el Proyecto MetaHIT (Metagenomics of the Human Intestinal Tract; [www.metahit.eu](http://www.metahit.eu)), financiado por la Unión Europea, y el Human Microbiome Project (<http://hmpdacc.org>), subvencionado por el National Institute of Health de Estados Unidos.

Al hilo del artículo "*Microbiota y aparato digestivo*", de C. Barbés Miguel, publicado en 2001 dentro de la sección *Punto de vista* de esta misma revista (6), esta revisión pretende actualizar algunos de los conocimientos que, 16 años después, se han ido adquiriendo sobre este apasionante organismo.

Antes de seguir, parece conveniente definir los términos de los que va a tratar este artículo, sin referirnos a los ya conocidos de prebiótico, probiótico y simbiótico: *microbiota*, *microbioma*, *metagenoma*, *patobionte*, *disbiosis* y *holobionte* (7).

*Microbiota* hace referencia a la comunidad de microorganismos vivos residentes en un nicho ecológico determinado, como el intestino (colon) humano. El *microbioma* es el conjunto formado por los microorganismos, sus

Sebastián Domingo JJ, Sánchez Sánchez C. De la flora intestinal al microbioma. Rev Esp Enferm Dig 2018;110(1):51-56.

DOI: 10.17235/reed.2018.4947/2017

genes y sus metabolitos en un nicho ecológico dado. En el microbioma fecal humano se han identificado unos 9,9 millones de genes microbianos (8). *Metagenoma* es todo el material genético presente en una muestra ambiental, en nuestro caso, el conjunto del genoma humano y bacteriano (microbiano, en general). Los *patobiontes* son los microbios endógenos benignos que tienen la capacidad, en condiciones de un ecosistema alterado (disbiosis), de provocar determinadas patologías. La *disbiosis* es la pérdida del equilibrio entre las células de un organismo humano y las células bacterianas (microbianas, en general) que lo habitan. Finalmente, *holobionte*, también llamado superorganismo, hace referencia a la totalidad de organismos en un ecosistema dado (en nuestro caso, los seres humanos y el ecosistema microbiano compartidos). Los humanos somos, de hecho, superorganismos gobernados, en parte, por los microorganismos que hospedamos (9).

La microbiota está de moda. Ya no solo interesa a la clase médica, sino también a cualquier lector de la prensa generalista, como *El País*. En su suplemento dominical del día 8 de enero (<http://elpaissemanal.elpais.com/documentos/viaje-nuestras-profundidades/>), el escritor Juan José Millás escribe un artículo-entrevista que titula “Viaje a nuestras profundidades: en el intestino está la clave”, en el cual repasa, con gran acierto y precisión, algunos de los conocimientos actuales del intestino y la microbiota humanos de la mano del profesor Carlos López-Otín, aragonés de pro y catedrático de Bioquímica y Biología Molecular en la Facultad de Medicina de la Universidad de Oviedo.

Otro indicador del interés que suscita el tema es el hecho de que hay una publicación, la Revista de la Sociedad Internacional de Microbiota (JISM), que está dedicada a cubrir una variedad de nuevas estrategias e innovaciones, así como aplicaciones clínicas derivadas de los estudios de la microbiota intestinal. En este orden de cosas, en octubre de 2017, en Berlín, se celebrará el V Congreso Mundial de la Sociedad Internacional de Microbiota (<https://www.microbiota-site.com/>): *Targeting microbiota*.

La gran mayoría de las bacterias, más del 90%, residen en el colon, habiéndose estimado previamente en torno a unas  $10^{14}$ , es decir, unos 100 billones (10). Estudios mucho más recientes y con unas técnicas mucho más precisas, han concluido que el volumen de bacterias en el colon es de unas  $10^{11}$  por gramo. Considerando que el volumen del colon es de unos 0,4 l o kg (400 g), se concluye que hay en torno a  $3,8 \times 10^{13}$  (38 billones) bacterias en el colon (11) en un “hombre de referencia”, entendiéndose por este a un hombre de entre 20 y 30 años, con un peso en torno a los 70 kg y una altura de unos 170 cm, tal como se recoge en la literatura (12). Revisando la literatura, no parece que las concentraciones bacterianas del colon se modifiquen de forma significativa a lo largo del tiempo, de niño a anciano (13).

En cuanto al número de células humanas, se ha estimado, de forma global, que en un hombre adulto estándar existen unas  $3,0 \times 10^{13}$ , unos treinta billones, el 84% de las cuales ( $25 \times 10^{12}$ ) son eritrocitos (11). Podría pensarse que el hombre es un transportador de bacterias.

Con estos números actualizados, la ratio entre bacterias y células humanas es de aproximadamente 1,3 (en un varón de 70 kg), casi 1:1, que debe reemplazar los valores 10:1

(14) o 100:1 que se indicaban en la literatura hasta que se ha dispuesto de mediciones más precisas. (11).

Por otro lado, se ha estimado que la masa/peso total de las bacterias del colon es, aproximadamente, la mitad del peso de este, es decir, unos 200 g (50 a 100 g en peso seco), considerando que el colon tiene un peso próximo a los 400 g (15). Dicho peso viene a representar un 0,3% del peso corporal total, muy inferior al 1-3% (1 a 2 kg del peso corporal total era la masa bacteriana) que se pensaba hasta hace un tiempo (11).

El microbioma intestinal es inmensamente diverso. Alberga más de 1.000 especies bacterianas diferentes (16), principalmente anaerobias (17), y su número y diversidad aumentan con la edad, aunque hay estudios que refieren lo contrario, una reducción y pérdida de diversidad de la microbiota asociados con el envejecimiento, con un funcionamiento deficiente y disbiótico asociados a la edad, factores ambientales y estilo de vida (18).

El microbioma está definido, principalmente, por dos filotipos de bacterias, *Firmicutes* y *Bacteroidetes* (estos últimos suponen el 90% de la microbiota intestinal) y, en menor medida, *Actinobacterias*. Los primeros incluyen un gran número de géneros, siendo los más importantes los *Lactobacillus* y *Clostridium*. Las *Bacteroidetes* incluyen bacterias pertenecientes al género *Bacteroides* y al *Prevotella*. El género principal perteneciente al filo *Actinobacteria* en el intestino humano es *Bifidobacterium* (19).

El *filotipo* es un grupo taxonómico definido por el grado de similitud entre secuencias de ADN del gen 16S, y no por características fenotípicas.

Un importante avance en el conocimiento de la microbiota intestinal se produjo en 2011, al definirse los *enterotipos* en los sujetos adultos (20), entendiéndose por tales las diferentes agrupaciones de la microbiota intestinal de acuerdo a estados de equilibrio. Cada uno de los enterotipos se diferencia por la variación en cada uno de los tres géneros bacterianos predominantes: *Bacteroides* (enterotipo tipo 1), *Prevotella* (enterotipo tipo 2) y *Ruminococcus* (enterotipo tipo 3), probablemente relacionados con patrones dietéticos de larga evolución. El enterotipo tipo 1 se ha asociado con una dieta rica en proteínas y grasa y el tipo 2 está más asociado al consumo de hidratos de carbono (21).

Esta categorización parece independiente del sexo, edad, nacionalidad o índice de masa corporal. En los sujetos europeos, el enterotipo tipo 1 es el más prevalente, con un 56%, seguido del tipo 2, con un 31% (22).

Antes, el estudio de la diversidad bacteriana se hacía, fundamentalmente, mediante el cultivo, que aportaba una visión sesgada de la composición bacteriana de la microbiota fecal. La aparición de las denominadas técnicas de secuenciación de alto rendimiento, así como el desarrollo de herramientas bioinformáticas, han permitido describir la composición de la comunidad bacteriana que habita el tracto gastrointestinal y supuesto un punto de inflexión en la forma de entender la colonización bacteriana del intestino humano, en todo lo cual ha tenido un papel destacado nuestro compatriota el Dr. Fancisco Guarner, del Hospital Vall d'Hebrón, en Barcelona (22).

En cuanto a los aspectos funcionales de la microbiota intestinal humana normal, esta tiene funciones metabólicas y nutricionales, de protección antimicrobiana, de mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal y de regulación de la respuesta inmune (23-25).

Respecto a las *funciones metabólicas*, habría que destacar:

1. La fermentación bacteriana anaerobia de los carbohidratos de la fibra dietética conduce a la formación de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que son el combustible respiratorio preferido de los colonocitos y tienen un efecto antiinflamatorio, al inhibir ciertas citoquinas proinflamatorias, e, interesantemente, pueden inducir la apoptosis de células malignas en el cáncer de colon (26).  
Los AGCC producidos por la fermentación de los carbohidratos son acetato, propionato y butirato, que son absorbidos por el colon (23). La mayor parte del propionato es metabolizado en el hígado, donde actúa reduciendo los niveles séricos de colesterol y glucosa (27). El butirato proporciona la mayor fuente de energía para las células del epitelio colónico. Los AGCC promueven la integridad de las uniones celulares en el colon, aumentan la velocidad de proliferación de las células epiteliales, aceleran la reparación epitelial en respuesta a la lesión y facilitan la diferenciación de las células epiteliales con los consiguientes efectos contra el cáncer de colon (28).
2. La microbiota intestinal actualmente se ve como un nuevo factor implicado, cada vez más, en el manejo del peso corporal. Puede participar en el metabolismo energético a través de la energía obtenida de la dieta, en la regulación del almacenamiento de la grasa corporal, en la regulación de la lipogénesis, o en la regulación de la oxidación de los ácidos grasos (23,29). Las evidencias actuales sugieren que ciertos cambios en la microbiota intestinal, en concreto un aumento de los *Firmicutes* y disminución de los *Bacteroidetes* (30), juegan un papel importante en la génesis y mantenimiento de la obesidad en el humano, probablemente interactuando con factores genéticos. Además de otros muchos mecanismos (31), uno de los más importantes que parecen contribuir a la obesidad incluye una mayor obtención de energía del colon a través de la fermentación de los carbohidratos no absorbibles (23). Aparte, y en sentido contrario, parece ser que los cambios en la microbiota intestinal también pueden jugar un papel decisivo en la anorexia nerviosa, con la grave pérdida de peso que se produce, incluso en los trastornos mentales (ansiedad y depresión) que se asocian (31).
3. La microbiota intestinal sintetiza la vitamina K y varios componentes de la vitamina B, incluida la vitamina B<sub>12</sub> (24,32), aunque es improbable que esta última esté disponible directamente para el huésped humano, debido a la fisiología de la absorción de la misma, que requiere la unión al factor R en el estómago, la transferencia al factor intrínseco en el intestino delgado y la absorción del complejo en el íleon terminal.

En cuanto a la *inmunomodulación* o regulación de la respuesta inmune, en el sujeto sano la microbiota está en simbiosis homeostática con el huésped merced a una barrera

epitelial intestinal funcional que contiene altas concentraciones de IgA secretora (IgA S). Esta última, producida por las células plasmáticas localizadas en las placas de Peyer y en la lámina propia, forma complejos con las bacterias comensales, con la microbiota, que están en la luz intestinal y presenta selectivamente los componentes bacterianos a las células dendríticas, las cuales inducen la producción de interleucina 10 (IL-10) antiinflamatoria, que contribuye al cambio de clase de la IgA S a IgA. Todo ello asegura una comunicación efectiva entre la microbiota y el sistema inmune, induciendo un ambiente tolerogénico hacia la microbiota, a la par que estimula la actividad del sistema inmune (33,34).

La composición de la microbiota ayuda a mantener la homeostasis inmunológica, llegando a postular que la microbiota podría ser un órgano más del organismo humano (35).

A todo ello hay que añadir la existencia de un *eje microbiota-intestino-cerebro*, que es un sistema bidireccional. En una dirección, el cerebro puede afectar indirectamente la microbiota intestinal mediante cambios en la secreción, motilidad y/o permeabilidad intestinal, o puede influenciar directamente la microbiota por vía neuronal mediante la liberación de sustancias por parte de las células enterocromafines y células inmunes. En la otra dirección, la microbiota intestinal se comunica con el cerebro mediante la estimulación directa de ciertos receptores a través de aferentes vagales o de una vía humoral recientemente descrita. Todo ello puede alterar la morfología y la neuroquímica cerebrales, en concreto, los niveles de GABA y serotonina. Esta comunicación microbiota-cerebro está implicada en la percepción del dolor visceral (36) y en la modulación de la respuesta inmune y de las emociones (37,38).

A continuación, se revisan de forma sucinta algunas patologías digestivas en cuya patogenia se ha implicado a la microbiota intestinal. En algunas, como la enfermedad inflamatoria intestinal y el síndrome del intestino irritable, hay numerosas evidencias que avalan la implicación de la microbiota en las mismas; en otras, en cambio, como la enfermedad celíaca, el cuerpo de la evidencia es menos importante. También hay otros procesos, en este caso de tipo maligno, como el cáncer colorrectal, el cáncer gástrico y el hepatocarcinoma, en los que la microbiota parece estar implicada.

La *enfermedad inflamatoria intestinal* (EII) está claramente asociada con una disbiosis intestinal y la microbiota intestinal parece tener un papel claro en la patogenia de la misma. Sin embargo, todavía no está claro si dicha disbiosis es causante, contribuye o es consecuencia de la enfermedad. Con toda probabilidad se producen las tres posibilidades (39,40). Se precisan más avances en nuevos medios de cultivo y modelos experimentales, así como implementar las posibilidades de la bioinformática, para mejorar nuestra comprensión del papel de la microbiota intestinal en la EII.

En cuanto a los modelos experimentales, el ratón gnotobiótico, es decir, con una microbiota conocida que se ha obtenido a partir de animales libres de microorganismos, parece un modelo útil para investigar el papel funcional de la microbiota disbiótica asociada a la EII. En dicho modelo se ha confirmado que la disbiosis intestinal contribuye

potencialmente en la patogenia de la EII, aumentando la respuesta inmune proinflamatoria del huésped (41). Los datos de dicho estudio sugieren que la disbiosis en pacientes con EII es un actor clave en la aparición y mantenimiento de la inflamación intestinal, no meramente un cambio secundario a la misma.

En un metaanálisis reciente (42) se comprobó que el nivel medio de *Bacteroides* fue significativamente menor en los pacientes con enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU) en fase activa en comparación con los pacientes en remisión, y más todavía en comparación con los controles normales. Por tanto, parece que la actividad inflamatoria en la EII ocasiona una reducción significativa de los *Bacteroides*.

En cuanto al *síndrome del intestino irritable* (SII), desde hace algunos años las perturbaciones de la microbiota intestinal se han relacionado con la fisiopatología del SII. El propio Grupo de Trabajo de Roma concluía en un artículo (43) que hay una buena evidencia que soporta el concepto de que la microbiota intestinal está alterada en el SII.

La microbiota, de una forma u otra, participa en los diferentes mecanismos implicados en la fisiopatología del SII, es decir, en la motilidad intestinal y colónica, en la sensibilidad visceral, en la barrera mucosa intestinal y en las señales neuroinmunes, así como en el eje cerebro-microbiota-intestino (44), implicados en la patogenia de dicho trastorno.

En un metaanálisis reciente llevado a cabo en China (45) se confirmó que, efectivamente, había alteraciones en la microbiota en pacientes con SII que podían estar implicadas en la patogenia del mismo, pero que eran diferentes entre pacientes con SII en China (disminución del número de *Bifidobacteria* y *Lactobacillus* y un mayor número de *E. coli* y *Enterobacterium*, sin diferencias significativas en los *Bacteroides*) y otras regiones como Europa (disminución del número de *Bifidobacterias* y un mayor número de *Bacteroides*), lo que está en consonancia con las diferencias en los enterotipos en diferentes regiones, como se ha comentado al principio de este artículo.

En lo que a la *enfermedad celíaca* (ECe) se refiere, tanto la determinación genética como la exposición ambiental al gluten son necesarias para la manifestación completa de la misma; ninguno de ellos es suficiente por sí solo. Los datos epidemiológicos y clínicos sugieren que otros factores ambientales, como infecciones, alteraciones en la composición de la microbiota intestinal y tipo de alimentación temprana, también podrían desempeñar un papel en el desarrollo de la enfermedad. Esta interacción es una condición *sine qua non* para que la ECe se pueda desarrollar. El deterioro de la interacción entre la microbiota, la inmunidad innata y los factores genéticos y dietéticos conducen a la alteración de la homeostasis y a la inflamación, con el consiguiente daño tisular intestinal (46).

Se han observado diferencias en la composición microbiana entre pacientes con ECe y los individuos sanos. Diferentes estudios apuntan a que la microbiota puede estar involucrada en la manifestación de la enfermedad. Algunos estudios epidemiológicos han indicado que varios factores influyen tanto en el riesgo de desarrollar ECe como en la composición de la microbiota intestinal, apoyando

fuertemente el vínculo entre la microbiota y el inicio de la enfermedad (47-50).

Otra entidad en la que la microbiota parece jugar un importante papel, por diferentes mecanismos, es la esteatohepatitis no alcohólica (51).

La microbiota también se ha implicado en el cáncer colorrectal (CCR) (52,53), en el hepatocarcinoma (54) y en el cáncer de estómago (55). Ahondar en ello está fuera del alcance de este artículo.

Conviene destacar un esperanzador estudio realizado por varios autores españoles publicado en *Aging* (56) en un modelo animal, el gusano *Caenorhabditis elegans*, en el cual se demostró que aquellos gusanos que fueron alimentados con una dieta rica en *Bacillus subtilis* (gram positivo) vivían más tiempo (43 a 58% más) que aquellos que lo eran con la dieta estándar rica en *Escherichia coli* (gram negativo), que, además, era más nutritiva. Aparente y curiosamente, dicha diferencia en la longevidad parecía debida a que *B. subtilis* no sintetiza CoQ, un antioxidante que sí es sintetizado por *E. coli*. En este caso, el antioxidante parece perjudicial.

En suma, este estudio parece indicar que el microbioma puede tener influencia en la esperanza de vida, es decir, en la longevidad, y que la composición de la dieta afecta la salud del organismo. Este es, sin duda, otro motivo más para seguir investigando en nuestra microbiota.

Para terminar, conviene referir, aunque solo sea someramente, las posibilidades que abre el trasplante de microbiota fecal en determinadas patologías digestivas (57,58): además de en casos de infección por *Clostridium difficile*, en los que su eficacia está claramente demostrada (59,60), también se está empezando a utilizar en la EII (61), aunque la evidencia disponible hasta la fecha es insuficiente para recomendarla, si bien en la colitis ulcerosa, en concreto, está empezando a dar buenos resultados (62-64). Queda un largo camino por delante.

## AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer al profesor López Otín el habernos proporcionado una valiosa información, una evidencia científica muy reciente, que hemos utilizado en la redacción de este manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

- Porter JR. Antony van Leeuwenhoek: Tercentenary of his discovery of bacteria. *Bacteriol Rev* 1976;40(2):260-9.
- Pasteur L. Animalcules infusoires vivant sans gaz oxygene libre et determinant des fermentations. París: Mallet-Bachelier; 1861.
- Argüelles JC. Los microbios y el premio Nobel de medicina en 1908 (Ehrlich y Mechnikov). *An Biol* 2008;30:65-71.
- Mateos JA. Aspectos básicos de la tecnología de las leches fermentadas. En: Alimentos funcionales. Probióticos. (Ortega RM, Marcos A, Aranceta J, et al). Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2002. Cap. 6.
- Lederberg J. Infectious history. *Science* 2000;288(5464):287-93. DOI: 10.1126/science.288.5464.287

6. Barbés Miguel C. Microbiota and gastrointestinal system. *Rev Esp Enferm Dig* 2001;93(5):325-30.
7. Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med* 2016;375(24):2369-79. DOI: 10.1056/NEJMra1600266
8. Li J, Jia H, Cai X, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol* 2014;32(8):834-41. DOI: 10.1038/nbt.2942
9. Korecka A, Arulampalam V. The gut microbiome: Scourge, sentinel or spectator? *J Oral Microbiol* 2012;4. DOI: 10.3402/jom.v4i0.9367
10. Luckey TD. Introduction to intestinal microecology. *Am J Clin Nutr* 1972;25(12):1292-4.
11. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol* 2016;14(8):e1002533. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002533
12. Snyder WS, Cook MJ, Nasset ES, et al. Report of the Task Group on Reference Man. vol. 23. Oxford: Pergamon Press; 1975.
13. Hopkins MJ, Macfarlane GT, Furrie E, et al. Characterisation of intestinal bacteria in infant stools using real-time PCR and northern hybridisation analyses. *FEMS Microbiol Ecol* 2005;54(1):77-85. DOI: 10.1016/j.femsec.2005.03.001
14. Andoh A. Physiological role of gut microbiota for maintaining human health. *Digestion* 2016;93(3):176-81. DOI: 10.1159/000444066
15. Stephen AM, Cummings JH. The microbial contribution to human faecal mass. *J Med Microbiol* 1980;13(1):45-56. DOI: 10.1099/00222615-13-1-45
16. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012;486(7402):222-7. DOI: 10.1038/nature11053
17. Dave M, Higgins PD, Middha S, et al. The human gut microbiome: Current knowledge, challenges, and future directions. *Transl Res* 2012;160:246-57. DOI: 10.1016/j.trsl.2012.05.003
18. Valle Gottlieb MG, Closs VE, Junges VM, et al. Impact of human aging and modern lifestyle on microbiota. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;0. DOI: 10.1080/10408398.2016.1269054
19. Grenham S, Clarke G, Cryan JF, et al. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol* 2011;2:94. DOI: 10.3389/fphys.2011.00094
20. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473(7346):174-80. DOI: 10.1038/nature09944
21. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011;334(6052):105-8. DOI: 10.1126/science.1208344
22. Robles Alonso V, Guarnier F. Progreso en el conocimiento de la microbiota intestinal humana. *Nutr Hosp* 2013;28(3):553-7.
23. Ramakrishna BS. Role of the gut microbiota in human nutrition and metabolism. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28(Suppl 4):9-17. DOI: 10.1111/jgh.12294
24. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, et al. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015;21(29):8787-803. DOI: 10.3748/wjg.v21.i29.8787
25. Hollister EB, Gao C, Versalovic J. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology* 2014;146(6):1449-58. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.052
26. Andoh A, Tsujikawa T, Fujiyama Y. Role of dietary fiber and short-chain fatty acids in the colon. *Curr Pharm Des* 2003;9(4):347-58. DOI: 10.2174/1381612033391973
27. Hosseini E, Grootaert C, Verstraete W, et al. Propionate as a health-promoting microbial metabolite in the human gut. *Nutr Rev* 2011;69(5):245-58. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2011.00388.x
28. Ramakrishna BS, Roediger WE. Bacterial short chain fatty acids: Their role in gastrointestinal disease. *Dig Dis* 1990;8(6):337-45. DOI: 10.1159/000171266
29. Gérard P. Gut microbiota and obesity. *Cell Mol Life Sci* 2016;73(1):147-62. DOI: 10.1007/s00018-015-2061-5
30. Janssen AW, Kersten S. The role of the gut microbiota in metabolic health. *FASEB J* 2015;29(8):3111-23. DOI: 10.1096/fj.14-269514
31. Kleiman SC, Carroll IM, Tarantino LM, et al. Gut feelings: A role for the intestinal microbiota in anorexia nervosa? *Int J Eat Disord* 2015;48(5):449-51.
32. LeBlanc JG, Milani C, De Giori GS, et al. Bacteria as vitamin suppliers to their host: A gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol* 2013;24(2):160-8. DOI: 10.1016/j.copbio.2012.08.005
33. Gutzeit C, Magri G, Cerutti A. Intestinal IgA production and its role in host-microbe interaction. *Immunol Rev* 2014;260(1):76-85. DOI: 10.1111/imr.12189
34. Alarcón P, González M, Castro É. The role of gut microbiota in the regulation of the immune response. *Rev Med Chil* 2016;144(7):910-6. DOI: 10.4067/S0034-98872016000700013
35. McCracken VJ, Lorenz RG. The gastrointestinal ecosystem: A precarious alliance among epithelium, immunity and microbiota. *Cell Microbiol* 2001;3(1):1-11. DOI: 10.1046/j.1462-5822.2001.00090.x
36. Chichlowski M, Rudolph C. Visceral pain and gastrointestinal microbiome. *J Neurogastroenterol Motil* 2015 30;21(2):172-81. DOI: 10.5056/jnm15025
37. Aziz Q, Doré J, Emmanuel A, et al. Gut microbiota and gastrointestinal health: Current concepts and future directions. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25(1):4-15. DOI: 10.1111/nmo.12046
38. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6(5):306-14. DOI: 10.1038/nrgastro.2009.35
39. Miyoshi J, Chang EB. The gut microbiota and inflammatory bowel diseases. *Transl Res* 2017;179:38-48. DOI: 10.1016/j.trsl.2016.06.002
40. Wright EK, Kamm MA, Teo SM, et al. Recent advances in characterizing the gastrointestinal microbiome in Crohn's disease: A systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21(6):1219-28.
41. Nagao-Kitamoto H, Shreiner AB, Gilliland MG 3rd, et al. Functional characterization of inflammatory bowel disease-associated gut dysbiosis in gnotobiotic mice. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2016;2(4):468-81. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.02.003
42. Zhou Y, Zhi F. Lower level of bacteroides in the gut microbiota is associated with inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Biomed Res Int* 2016;2016:5828959. DOI: 10.1155/2016/5828959
43. Simrén M, Barbara G, Flint HJ, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: A Rome foundation report. *Gut* 2013;62(1):159-76. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302167
44. Distrutti E, Monaldi L, Ricci P, et al. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. *World J Gastroenterol* 2016 21;22(7):2219-41.
45. Zhuang X, Xiong L, Li L, et al. Alterations of gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32(1):28-38. DOI: 10.1111/jgh.13471
46. Pagliari D, Urgesi R, Frosali S, et al. The interaction among microbiota, immunity, and genetic and dietary factors is the condicio sine qua non celiac disease can develop. *J Immunol Res* 2015;2015:123653. DOI: 10.1155/2015/123653
47. Cenit MC, Codoñer-Franch P, Sanz Y. Gut microbiota and risk of developing celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2016;50:S148-52. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000688
48. Marasco G, Di Biase AR, Schiumerini R, et al. Gut microbiota and celiac disease. *Dig Dis Sci* 2016;61(6):1461-72. DOI: 10.1007/s10620-015-4020-2

49. Losurdo G, Principi M, Iannone A, et al. The interaction between celiac disease and intestinal microbiota. *J Clin Gastroenterol* 2016;50:S145-7. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000682
50. Wacklin P, Laurikka P, Lindfors K, et al. Altered duodenal microbiota composition in celiac disease patients suffering from persistent symptoms on a long-term gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2014;109(12):1933-41. DOI: 10.1038/ajg.2014.355
51. Gkolfakis P, Dimitriadis G, Triantafyllou K. Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2015;14(6):572-81. DOI: 10.1016/S1499-3872(15)60026-1
52. Gao R, Gao Z, Huang L, et al. Gut microbiota and colorectal cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36(5):757-69. DOI: 10.1007/s10096-016-2881-8
53. Borges-Canha M, Portela-Cidade JP, Dinis-Ribeiro M, et al. Role of colonic microbiota in colorectal carcinogenesis: A systematic review. *Rev Esp Enferm Dig* 2015;107:659-71. DOI: 10.17235/reed.2015.3830/2015
54. Tao X, Wang N, Qin W. Gut microbiota and hepatocellular carcinoma. *Gastrointest Tumors* 2015;2(1):33-40. DOI: 10.1159/000380895
55. Dias-Jácome E, Libânio D, Borges-Canha M, et al. Gastric microbiota and carcinogenesis: The role of non-*Helicobacter pylori* bacteria - A systematic review. *Rev Esp Enferm Dig* 2016;108(9):530-40. DOI: 10.17235/reed.2016.4261/2016
56. Sánchez-Blanco A, Rodríguez-Matellán A, González-Paramás A, et al. Dietary and microbiome factors determine longevity in *Caenorhabditis elegans*. *Aging (Albany NY)* 2016;8(7):1513-39. DOI: 10.18632/aging.101008
57. Rossen NG, MacDonald JK, De Vries EM, et al. Fecal microbiota transplantation as novel therapy in gastroenterology: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2015;21(17):5359-71. DOI: 10.3748/wjg.v21.i17.5359
58. Gupta S, Allen-Vercoe E, Petrof EO. Fecal microbiota transplantation: In perspective. *Therap Adv Gastroenterol* 2016;9(2):229-39. DOI: 10.1177/1756283X15607414
59. Drekonja D, Reich J, Gezahegn S, et al. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: A systematic review. *Ann Intern Med* 2015;162(9):630-8. DOI: 10.7326/M14-2693
60. Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: A systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2014;48(8):693-702. DOI: 10.1097/MCG.000000000000046
61. Reinisch W. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2017;35(1-2):123-6. DOI: 10.1159/000449092
62. Sun D, Li W, Li S, et al. Fecal microbiota transplantation as a novel therapy for ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(23):e3765. DOI: 10.1097/MD.00000000000003765
63. Shi Y, Dong Y, Huang W, et al. Fecal microbiota transplantation for ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11(6):e0157259. DOI: 10.1371/journal.pone.0157259
64. Scaldaferrri F, Pecere S, Petito V, et al. Efficacy and mechanisms of action of fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis: Pitfalls and promises from a first meta-analysis. *Transplant Proc* 2016;48(2):402-7. DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.12.040