

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

MICROBIOMA INTESTINAL HUMANO: PAPEL EN EL DESARROLLO Y  
MODULACIÓN DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO Y RELACIÓN CON EL EJE  
INTESTINO-PULMÓN EN EL DESARROLLO DE INFECCIONES A NIVEL  
RESPIRATORIO.

Trabajo final de graduación sometido a la consideración de la Comisión del  
Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades en Microbiología para  
optar al grado y título de Especialista en Bacteriología Médica

NATASHA TAMES ROBLES

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2024

## **DEDICATORIA**

A Agui por estar a mi lado en cada meta, siempre dándome todo el amor y apoyo del mundo.

A Lunita y Lucianito por darme el mejor título que puedo tener.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi familia por siempre apoyarme en cada una de mis metas y motivarme a cumplir cada una de ellas. Especialmente a mis papás por darme todas las oportunidades, amor y apoyo para convertirme en lo que soy hoy.

A Diego por toda la ayuda y guía durante el desarrollo de este trabajo, a Daniel y Ricardo por ser parte de este proceso.

A mis compañeros de especialidad por crear un grupo tan lindo durante este proceso del posgrado.

A mis compañeras de trabajo por apoyarme y darme ánimos para terminar este trabajo.

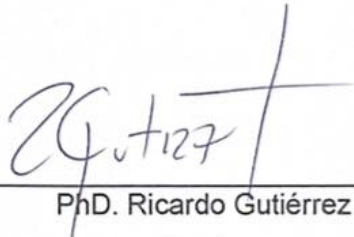
Este Trabajo Final de Graduación fue aceptado por la Comisión del Programa de Posgrado en Especialidades en Microbiología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar el grado y título de Especialista en Bacteriología Médica.



---

Esp/ Diego Elizondo Wallace

**Tutor**



---

PhD. Ricardo Gutiérrez Cruz

**Lector**



---

Esp. Daniel Cascante Serrano

**Lector**



---

Natasha Tames Robles

**Sustentante**

## TABLA DE CONTENIDOS

<b>DEDICATORIA</b> .....	<b>II</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	<b>III</b>
<b>HOJA DE APROBACIÓN</b> .....	<b>IV</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>VII</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>VIII</b>
<b>LISTA DE TABLAS</b> .....	<b>IX</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	<b>X</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>XI</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
JUSTIFICACIÓN .....	1
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	4
HIPÓTESIS .....	4
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>5</b>
OBJETIVO GENERAL .....	5
OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	5
<b>ANTECEDENTES</b> .....	<b>6</b>
1. MICROBIOMA HUMANO .....	6
2. MICROBIOMA INTESTINAL .....	7
3. FUNCIONES DEL MICROBIOMA INTESTINAL .....	9
4. DISBIOSIS INTESTINAL .....	11
5. MICROBIOMA INTESTINAL, SISTEMA INMUNE Y SISTEMA RESPIRATORIO .....	13
<b>METODOLOGÍA</b> .....	<b>16</b>
<b>CAPÍTULO I: EL MICROBIOMA INTESTINAL EN EL DESARROLLO Y MODULACIÓN DEL SISTEMA INMUNE</b> .....	<b>17</b>

<b>CAPÍTULO II. PAPEL DE LOS ANTIBIÓTICOS COMO CAUSANTES DE DISBIOSIS INTESTINAL Y SU RELACIÓN CON ALTERACIONES EN LA RESPUESTA INMUNE.</b>	<b>25</b>
<b>CAPITULO III. PAPEL DE LOS PROBIÓTICOS EN EL DESEMPEÑO DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO.</b>	<b>33</b>
<b>CAPÍTULO IV. EJE INTESTINO-PULMÓN Y SU ASOCIACIÓN CON INFECCIONES A NIVEL RESPIRATORIO</b>	<b>40</b>
<b>LIMITACIONES</b>	<b>52</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>53</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>55</b>

## RESUMEN

Esta revisión describe los mecanismos, microorganismos y metabolitos que desempeñan funciones indispensables para el correcto desarrollo y modulación del sistema inmunológico de manera local y sistémica, desde el nacimiento hasta la etapa adulta. La influencia del microbioma en la inmunidad del ser humano se da mediante la interacción de las bacterias que colonizan el intestino y los metabolitos producidos con diferentes componentes del sistema inmunológico. Por lo tanto, el microbioma intestinal, como ecosistema y elemento clave en la salud humana, posee un papel esencial en la inmunidad del ser humano.

La integridad del microbioma, así como su capacidad de realizar una función inmunomoduladora, se puede alterar en diferentes niveles y por diferentes factores. El uso de antibióticos se presenta como un disruptor del equilibrio y la diversidad microbiana. Se describen los efectos de estos fármacos en la inmunidad del huésped y cómo pueden causar respuestas inmunitarias deficientes. A su vez, se explora cómo el consumo de diferentes cepas probióticas favorece el desempeño del sistema inmunológico, y la posibilidad de mitigar o prevenir las consecuencias de la disbiosis intestinal en la inmunidad del ser humano.

El tracto respiratorio inferior ya no se considera como un sitio anatómico estéril. En cambio, se han detallado las poblaciones microbianas que se encuentran colonizando este órgano, consolidando un ecosistema que favorece la salud del huésped, la predisposición a infecciones y su desenlace. Se describe cómo el microbioma intestinal y el microbioma respiratorio se encuentran en estrecha comunicación, formando el denominado “eje intestino pulmón”, y en el cual, la interrupción del balance de alguno de estos ecosistemas puede desencadenar deficiencias en el desarrollo de la respuesta inmunológica, aumentando las probabilidades de desarrollar diferentes infecciones pulmonares.

## ABSTRACT

In this review, the mechanisms, microorganisms, and metabolites that play indispensable roles in the proper development and modulation of the immune system are described, both locally and systemically, from birth to adulthood. The influence of the microbiome on human immunity occurs through the interaction of bacteria that colonize the intestine, and the metabolites produced with different components of the immune system. Therefore, the intestinal microbiome, as an ecosystem and a key element in human health, has an essential role in human immunity.

The integrity of the microbiome, as well as its ability to perform this immunomodulatory function, can be altered at different levels and by various factors. The use of antibiotics is presented as a disruptor of microbial balance and diversity. The effects of these drugs on host immunity are described, along with how they can cause deficient immune responses. Additionally, the consumption of different probiotic strains is explored for its benefits on immune system performance and the possibility of mitigating or preventing the consequences of intestinal dysbiosis on human immunity.

On the other hand, the lower respiratory tract is no longer considered an aseptic anatomical site. The microbial populations colonizing this organ are detailed, establishing an ecosystem that supports host health, predisposition to infections, and their outcomes. It is described how the intestinal microbiome and the respiratory microbiome are in close communication, forming the so-called "gut-lung axis," in which the disruption of the balance of either of these ecosystems can trigger deficiencies in the development of immune responses, increasing the likelihood of developing various pulmonary infections.



## LISTA DE TABLAS

<b>TABLA 1.</b> EFECTOS DEL MICROBIOMA SOBRE LAS DIFERENTES RESPUESTAS INMUNITARIAS EN SITIOS ANATÓMICOS MUCOSOS Y NO MUCOSOS. ....	18
<b>TABLA 2.</b> EFECTOS DE DIFERENTES GÉNEROS PERTENECIENTES A LA MICROBIOTA INTESTINAL SOBRE LA INMUNIDAD SISTÉMICA.....	20
<b>TABLA 3.</b> EFECTOS DE DIFERENTES TIPOS DE ANTIBIÓTICOS SOBRE LA DIVERSIDAD DEL MICROBIOMA INTESTINAL. ....	26
<b>TABLA 4.</b> GÉNEROS Y ESPECIES BACTERIANAS QUE SE UTILIZAN COMÚNMENTE COMO PROBIÓTICOS. ....	33
<b>TABLA 5.</b> EFECTOS DE LOS PROBIÓTICOS SOBRE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA. ....	35
<b>TABLA 6.</b> CAMBIOS EN LA MICROBIOTA INTESTINAL ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR DIFERENTES PATÓGENOS RESPIRATORIOS. ....	44

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1.</b> COMPOSICIÓN DEL MICROBIOMA POR GÉNEROS BACTERIANOS SEGÚN EL SITIO ANATÓMICO DEL TGI. TOMADO DE: RUAN ET AL., 2020. ....	8
<b>FIGURA 2.</b> METABOLITOS PRODUCIDOS POR LAS BACTERIAS INTESTINALES QUE MEDIAN INTERACCIONES CON OTROS MICROORGANISMOS Y CON EL HUÉSPED. TOMADO DE: RUAN ET AL., 2020. ....	10
<b>FIGURA 3.</b> EFECTOS DEL MICROBIOMA INTESTINAL SOBRE LA MODULACIÓN Y DESARROLLO DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO (ELABORACIÓN PROPIA, 2024; CREADO CON BIORENDER.COM). BASADO EN LA INFORMACIÓN DE BRISEÑO ET AL., 2018; CERF-BENSUSSAN & GABORIAU-ROUTHIAU, 2010; YEŞILYURT ET A.....	23
<b>FIGURA 4.</b> EFECTOS DE LOS ANTIBIÓTICOS SOBRE EL MICROBIOMA INTESTINAL Y LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA (ELABORACIÓN PROPIA, 2024; CREADO CON BIORENDER.COM). BASADO EN LA INFORMACIÓN DE COX ET AL., 2014; FRANCINO, 2016; PATEL ET AL., 2021; SENCIO ET AL., 2022. ....	30
<b>FIGURA 5.</b> EFECTOS DE LOS PROBIÓTICOS SOBRE LA INMUNIDAD DEL HUÉSPED (ELABORACIÓN PROPIA, 2024; CREADO CON BIORENDER.COM). BASADO EN LA INFORMACIÓN DE SHAHBAZI ET AL., 2020; YEŞILYURT ET AL., 2021; ZHANG ET AL., 2019.....	37
<b>FIGURA 6.</b> POSIBLES EFECTOS BENEFICIOSOS DE LOS POSBIÓTICOS SOBRE EL SISTEMA INMUNOLÓGICO DEL HUÉSPED (ELABORACIÓN PROPIA, 2024; CREADO CON BIORENDER.COM). BASADO EN LA INFORMACIÓN DE YEŞILYURT ET AL., 2021.....	38
<b>FIGURA 7.</b> MICROORGANISMOS QUE SE ENCUENTRAN COLONIZANDO EL TRACTO RESPIRATORIO (ELABORACIÓN PROPIA, 2024; CREADO CON BIORENDER.COM). BASADO EN LA INFORMACIÓN DE TAYLOR ET AL., 2016; WYPYCH ET AL., 2019. ....	42
<b>FIGURA 8.</b> PRINCIPALES VÍAS DE COMUNICACIÓN EN EL EJE INTESTINO-PULMÓN QUE FAVORECEN LA INMUNIDAD PULMONAR (ELABORACIÓN PROPIA, 2024; CREADO CON BIORENDER.COM). BASADO EN LA INFORMACIÓN DE WYPYCH ET AL., 2019; SHAHBAZI ET AL., 2020.....	46

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ADN:</b>	Ácido Desoxirribonucleico
<b>CD:</b>	Células Dendríticas
<b>GABA:</b>	Ácido Gamma-Aminobutírico
<b>GALT:</b>	Tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal
<b>GF:</b>	Germ-Free
<b>HDAC:</b>	Histona desacetilasas
<b>HMP:</b>	Human Microbiome Project
<b>IFN-<math>\gamma</math>:</b>	Interferón Gamma
<b>IgA:</b>	Inmunoglobulina A
<b>IgG:</b>	Inmunoglobulina G
<b>IgE:</b>	Inmunoglobulina E
<b>IL-1 <math>\beta</math>:</b>	Interleucina 1 beta
<b>IL-2:</b>	Interleucina 2
<b>IL-4:</b>	Interleucina 4
<b>IL-6:</b>	Interleucina 6
<b>IL-10:</b>	Interleucina 10
<b>IL-12:</b>	Interleucina 12
<b>IL-15:</b>	Interleucina 15
<b>IL-17:</b>	Interleucina 17
<b>IL-22:</b>	Interleucina 22
<b>IL-23:</b>	Interleucina 23
<b>LCFA:</b>	Ácidos grasos de cadena larga
<b>LPS:</b>	Lipopolisacárido
<b>MetaHIT:</b>	METAgénomics of the Human Intestinal Tract
<b>MHC:</b>	Complejo mayor de histocompatibilidad
<b>NET:</b>	Trampas Extracelulares de Neutrófilos
<b>NF-<math>\kappa</math>B:</b>	factor nuclear kappa B
<b>NK:</b>	Natural Killer
<b>OMS:</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PAMPS:</b>	Patrones Moleculares Asociados a Patógenos

<b>RANKL:</b>	Receptor activador del NF-kB
<b>SCFA:</b>	Ácidos grasos de cadena corta
<b>Tfh:</b>	Células T cooperadoras foliculares
<b>TGF-β:</b>	Factor de crecimiento transformante beta
<b>TGI:</b>	Tracto Gastrointestinal
<b>TMAO:</b>	N-óxido de trimetilamina
<b>TNF:</b>	Factor de necrosis tumoral
<b>TNF-β:</b>	Factor de necrosis tumoral β
<b>TLR:</b>	Receptores Tipo Toll
<b>TLR2:</b>	Receptores Tipo Toll2
<b>Treg:</b>	Célula T reguladora
<b>TRI:</b>	Tracto Respiratorio Inferior
<b>TRS:</b>	Tracto Respiratorio Superior

## INTRODUCCIÓN

### Justificación

A lo largo de los años, el enfoque principal del estudio del microbioma ha sido centrado en la comprensión del papel en la salud o la enfermedad del ser humano (Ruan *et al.*, 2020), demostrando que el cuerpo humano y el microbioma interactúan de forma equilibrada y sistemática (Ogunrinola *et al.*, 2019). A su vez, se ha descrito que las alteraciones en la composición del microbioma humano (llamado disbiosis), así como las interacciones con diferentes sistemas del cuerpo, como el inmunitario, endocrino y nervioso, se correlacionan con una amplia gama de enfermedades (Gilbert *et al.*, 2018). De esta forma, se ha evidenciado que la disbiosis intestinal está directamente relacionada con alteraciones a nivel inmunitario (Ruan *et al.*, 2020), y a su vez, se ha determinado que el microbioma tiene la capacidad de modificar las respuestas epiteliales y sistémicas que permiten el desarrollo y la actividad del sistema inmunológico (Young, 2017).

Una gran cantidad de estudios inmunológicos han evidenciado una carencia del componente “microbioma”, a pesar de su rol esencial en la relación entre la respuesta inmune y su efectiva colonización (Blalock & Smith, 2007; Moraes-Pinto *et al.*, 2021; Levy *et al.*, 2017; Ramiro-Puig *et al.*, 2008). Mientras que, los estudios del microbioma sí han presentado evidencias sobre el papel de la colonización microbiana en el desarrollo y la modulación del sistema inmunológico (Cebra, 1999; Gensollen *et al.*, 2016; Gilbert *et al.*, 2018; Kamada & Núñez, 2013; Levy *et al.*, 2017). A grandes rasgos, se ha determinado que el microbioma presenta un repertorio de señales y mecanismos por los cuales se puede ver afectada la activación y modulación del sistema inmunológico (Ubeda & Pamer, 2012) y, durante la última década, las investigaciones sobre la interacción de estos dos elementos han permitido establecer una gran cantidad de mecanismos por los cuales el microbioma afecta tanto la respuesta inmune innata como la adaptativa (Gensollen *et al.*, 2016; Kamada & Núñez, 2013; Levy *et al.*, 2017; Takiishi *et al.*, 2017).

Un gran número de publicaciones determinan que la disbiosis intestinal se encuentra relacionada con el desarrollo y predisposición de diferentes enfermedades, tanto metabólicas como inflamatorias o infecciosas (Arrieta *et al.*, 2014; Degruittola *et al.*, 2016;

Levy *et al.*, 2017; Li *et al.*, 2019).); sin embargo, se debe considerar que estos estudios no logran establecer causalidad, ya que se centran únicamente en las manifestaciones clínicas y/o pronóstico de las enfermedades que cursan con alteraciones del microbioma (Konstantinidis *et al.*, 2020) y no en el rol específico del microbioma en el desarrollo o pronóstico de la enfermedad. A su vez, estudios recientes han buscado entender el efecto de la disbiosis intestinal, así como el de los antibióticos y probióticos, sobre las alteraciones de la respuesta inmunitaria (Ubeda & Pamer, 2012). Se considera que, además de la influencia en el microbioma por las condiciones específicas de la población y los efectos ambientales, el uso de probióticos y antibióticos pueden influir en la composición bacteriana, así como el correcto funcionamiento de la microbiota. De esta forma, los probióticos podrían ofrecer una comunidad microbiana “más equilibrada”, mientras que los antibióticos podrían disminuir la diversidad microbiana, causar disbiosis (Konstantinidis *et al.*, 2020), y esto podría conllevar a deficiencias inmunológicas.

Siendo el microbioma un área de estudio que se mantiene en crecimiento, se ha observado un aumento en las investigaciones sobre cómo la microbiota influye en la inmunidad de los sitios distales, en particular, cómo la microbiota intestinal puede afectar otros órganos, como el cerebro, el hígado o los pulmones (Budden *et al.*, 2017). Por ejemplo, se describe que la interrupción del funcionamiento normal del eje intestino-pulmón se ha relacionado con una mayor susceptibilidad a enfermedades e infecciones de las vías respiratorias (Dang & Marsland, 2019), de manera que en esta revisión se profundiza en la composición de microbioma respiratorio, el funcionamiento del eje intestino-pulmón y las consecuencias de la perturbación de ambos ecosistemas.

En general, es ampliamente reconocida la relevancia del microbioma, específicamente el intestinal, como parte de la salud integral del huésped; sin embargo, pocas veces se profundiza en los mecanismos por los cuales cumple las diferentes funciones en nuestro cuerpo y los microorganismos específicos involucrados. Por lo que en el presente estudio se plantea que es esencial describir en detalle cómo el microbioma modula y entrena nuestro sistema inmunitario local y el efecto de estas interacciones tiene efectos de forma distal en diferentes sitios anatómicos. Por otro lado, se busca entender y promover el uso correcto de los probióticos, conociendo sus beneficios reales basados en evidencia científica.

Lo documentado en esta revisión podría impulsar alternativas terapéuticas y nuevos enfoques clínicos a diferentes enfermedades que, de manera habitual, no consideran al microbioma como un factor determinante en el pronóstico y tratamiento. Las interacciones entre el eje intestino-pulmón y su posible papel en las infecciones respiratorias no están ampliamente descritas para su aplicación en el ámbito clínico.

**Pregunta de investigación**

¿Cuál es el papel del microbioma intestinal humano en el desarrollo y la modulación del sistema inmunológico y cómo esta interacción se relaciona con el desarrollo de infecciones a nivel pulmonar?

**Hipótesis**

El microbioma intestinal humano interactúa de manera estrecha con diversos componentes inmunitarios, participando en el desarrollo y la modulación correcta de la respuesta inmune. Por lo tanto, las alteraciones en la composición del microbioma están relacionadas a deficiencias en la respuesta inmune, que a su vez pueden relacionarse con diferentes infecciones a nivel pulmonar.



## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Describir el papel del microbioma intestinal humano en el desarrollo y modulación del sistema inmunológico, así como la relación con el eje intestino-pulmón en el desarrollo de infecciones a nivel respiratorio.

### **Objetivos específicos**

1. Analizar la relación del microbioma intestinal con el desarrollo del sistema inmunológico.
2. Determinar el impacto de los antibióticos como causantes de disbiosis intestinal y su relación con alteraciones en la respuesta inmune.
3. Evaluar el posible efecto beneficioso de los probióticos en el desempeño del sistema inmunológico.
4. Describir las interacciones del eje intestino-pulmón con el sistema inmunológico humano y su relación en el desarrollo de infecciones a nivel respiratorio.

## ANTECEDENTES

### 1. Microbioma humano

La microbiota del ser humano es la comunidad de microorganismos que habita un sitio anatómico en específico (Young, 2017). El microbioma humano, a su vez, se define como la comunidad microbiana que se encuentra en un hábitat específico en el cuerpo humano, incluyendo en esta definición el entorno en el que se encuentran, sus características genéticas e interacciones con el hospedero (Young, 2017). La colonización microbiana del ser humano inicia desde el nacimiento y continúa desarrollándose y modulando en abundancia de especies durante al menos tres años, hasta que la microbiota se considera adulta (Arrieta *et al.*, 2014). Durante este período, se experimentan cambios en el desarrollo que influyen tanto en el estado de salud como en el sistema inmunológico (Arrieta *et al.*, 2014; Levy *et al.*, 2017).

Las células bacterianas que colonizan al ser humano son más abundantes que las propias células somáticas, en una proporción aproximada de 1.3 células bacterianas por célula somática, y constituyen del 1 al 3% del peso corporal; además, cada cepa bacteriana posee un genoma compuesto por miles de genes que ofrecen gran diversidad genética al genoma humano (Gilbert *et al.*, 2018). De esta forma, el microbioma puede presentar gran plasticidad y a la vez ser muy estable durante un largo período y en respuesta a diferentes estímulos. A simple vista, este comportamiento dinámico o estable del microbioma puede ser complicado, sin embargo, si se considera su comportamiento como un ecosistema, se logra entender que todos los ecosistemas sufren variaciones en densidad y diversidad poblacional a lo largo del tiempo (Gilbert *et al.*, 2018).

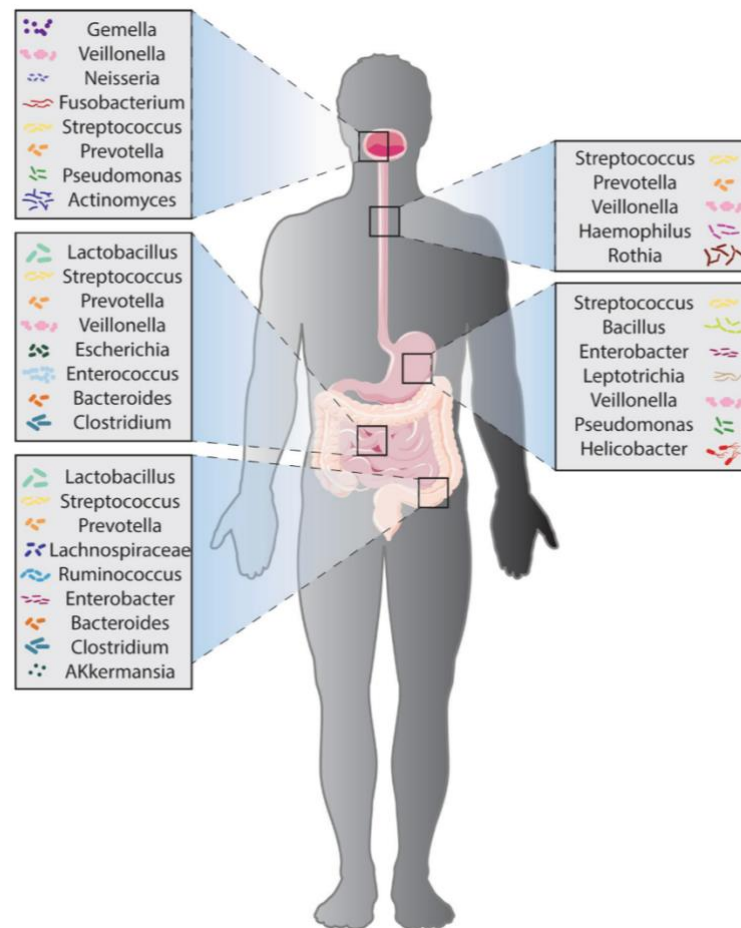
En los distintos sitios anatómicos, como la piel, la cavidad bucal, el tracto gastrointestinal (TGI), respiratorio (TR) y genitourinario, se encuentran diferentes géneros bacterianos que conforman el microbioma específico de cada zona (Ruan *et al.*, 2020), en donde la mayoría de microorganismos pertenecen a cinco grupos principales: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria y Verrucomicrobia (Konstantinidis *et al.*,

2020). Particularmente, el TGI es el sitio anatómico que posee mayor diversidad y cantidad de microorganismos (Ruan *et al.*, 2020). El microbioma de cada sitio puede presentar variaciones causadas por la competencia microbiana entre especies y patrones metabólicos diversos, los cuales se ven influenciados por cambios en el sistema inmunológico, en los patrones dietéticos, así como por la exposición a diferentes microorganismos del ambiente (Gilbert *et al.*, 2018).

## **2. Microbioma intestinal**

El TGI está conformado por una gran variedad y cantidad de microorganismos y posee una comunidad microbiana compleja, compuesta por aproximadamente 100 billones ( $10^{14}$ ) de microorganismos (Yurist *et al.*, 2014). A su vez, se estima que está colonizado por 1000 especies bacterianas con aproximadamente 2000 genes por especie (Gilbert *et al.*, 2018). De esta forma, la composición microbiana de un individuo se estabiliza durante el primer año de vida y permanece prácticamente sin cambios durante las etapas adultas, a menos que sea desequilibrado por tratamientos antibióticos, enfermedades, estilo de vida y dieta (Yurist *et al.*, 2014; Ruan *et al.*, 2020).

Dentro del TGI, las composiciones microbianas varían según el sitio anatómico (Figura 1) (Ruan *et al.*, 2020), por ejemplo, las bacterias que se encuentran en las heces son diferentes a las que se encuentran adheridas a las mucosas (Yurist *et al.*, 2014). Algunos proyectos como el Human Microbiome Project (HMP) y Metagenomics of the Human Intestinal Tract (MetaHIT) fueron los primeros en definir la composición y función del microbioma humano saludable (Ruan *et al.*, 2020). La composición del microbioma intestinal es muy variable entre individuos (Yurist *et al.*, 2014), siendo representada principalmente por bacterias, por lo que los estudios se refieren casi siempre a la composición bacteriana. A nivel de género, la diversidad es tan alta que, en el HMP, no se encontraron dos muestras de heces (de 250 analizadas) que tuvieran la misma composición (Yurist *et al.*, 2014).



**Figura 1.** Composición del microbioma por géneros bacterianos según el sitio anatómico del TGI. Tomado de: Ruan *et al.*, 2020.

En condiciones saludables, la microbiota intestinal es estable a lo largo de la vida humana, siendo más diversa y compleja durante la edad adulta, y de este modo menos diversa e inestable en bebés y adultos mayores (D'Argenio & Salvatore, 2015). De esta forma, se describe que las principales familias bacterianas que se establecen durante el desarrollo del microbioma son: *Enterobacteriaceae* al momento del nacimiento, durante el primer mes de vida se observa un predominio de *Bifidobacteriaceae* y posterior a los seis meses, se observa un aumento de las especies pertenecientes a las familias *Lachnospiraceae*, *Clostridiaceae*, y *Ruminococcaceae*. Por último, a la edad de tres años, la composición del microbioma consiste principalmente en *Bacteroidaceae*, *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* (Arrieta *et al.*, 2014). De forma más específica,

predominan ( $>10^9$  UFC/g) las bacterias anaerobias de los géneros *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Ruminococcus*, *Clostridium* y *Propionibacterium*, mientras que en menor cantidad ( $<10^9$  UFC/g) se pueden encontrar bacterias como *Escherichia coli*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Fusobacterium*, *Desulfovibrio* y *Methanobrevibacter* (Mariat *et al.*, 2009). Sin embargo, la composición a nivel de especies varía entre individuos a lo largo de su desarrollo y puede verse afectada tanto por factores ambientales como por la genética del huésped (Das & Nair, 2019),

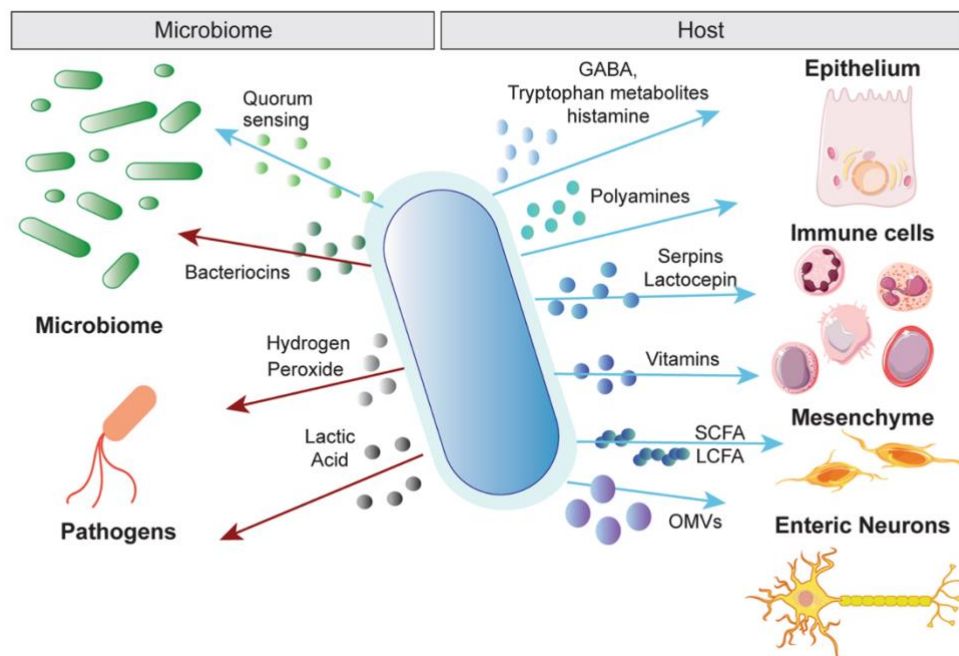
A pesar de la alta variabilidad en composición entre individuos, la metagenómica ha permitido establecer similitudes entre sujetos, al comparar vías metabólicas dentro de los genes microbianos (Yurist *et al.*, 2014). Se ha observado que, en adultos sanos, cerca del 98% de la microbiota intestinal pertenece a los filos Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria y Proteobacteria (Budden *et al.*, 2017; Das & Nair, 2019). Además, se determinó una relación positiva entre el equilibrio de Firmicutes y Bacteroidetes de gran relevancia en la composición del microbioma intestinal y en la salud del ser humano (Mariat *et al.*, 2009)

### **3. Funciones del microbioma intestinal**

El microbioma intestinal es un elemento clave en muchos aspectos de la salud humana (Valdes *et al.*, 2018). La comunidad microbiana que habita el TGI convive en mutualismo con el ser humano, en una relación en la que las bacterias se benefician del microambiente rico y estable en nutrientes y, a su vez, realizan funciones importantes para el huésped (Dang & Marsland, 2019). En general, algunas funciones facilitadas por el microbioma incluyen: digestión, fermentación de componentes alimenticios no digeribles, eliminación de compuestos tóxicos, síntesis de vitaminas esenciales, fortalecimiento de la barrera intestinal, estimulación del sistema inmunológico y protección contra agentes patógenos (Heintz-Buschart & Wilmes, 2018).

El metabolismo bacteriano resulta en diferentes productos liberados al TGI que influyen directamente en la salud humana (Ruan *et al.*, 2020; Cani, 2018; Youn *et al.*, 2020). Estos productos pueden cumplir diversas funciones, ya sea interactuando con el

huésped como con otros microorganismos. Por ejemplo, las bacterias pueden liberar bacteriocinas, peróxido de hidrógeno y ácido láctico a partir de las señales de *quorum sensing* y así modular las interacciones con otros microorganismos (Ruan *et al.*, 2020). A su vez, producen metabolitos importantes para el huésped como ácido gamma-aminobutírico (GABA), metabolitos de triptófano, histamina, poliaminas, serpinas, vitaminas, ácidos grasos de cadena corta (SCFA), ácidos grasos de cadena larga (LCFA) y vesículas de membrana externa, los cuales tienen efectos sobre el epitelio, las células inmunitarias, las neuronas entéricas y el mesénquima (Figura 2) (Ruan *et al.*, 2020). Con respecto a otros metabolitos producidos, se pueden mencionar el folato, indol, ácidos biliares, el N-óxido de trimetilamina (TMAO), y neurotransmisores como la serotonina (Cani, 2018).



**Figura 2.** Metabolitos producidos por las bacterias intestinales que median interacciones con otros microorganismos y con el huésped. Tomado de: Ruan *et al.*, 2020.

Con respecto a la producción de SCFA, principalmente acetato, propionato y butirato, se producen durante la fermentación de sustratos no digeribles por el ser humano, como las fibras dietéticas. Las bacterias de los géneros *Ruminococcus*, *Blautia* y *Prevotella* se encargan de fermentar la fibra produciendo sustratos que son aprovechados por las

especies productoras de SCFA como *Faecalibacterium*, *Eubacterium*, *Roseburia* y *Anaerostipes* (Valdes *et al.*, 2018; Mohajeri *et al.*, 2018). Los SCFA se producen en las condiciones anaerobias del intestino grueso junto a gases de sulfuro de hidrógeno, monóxido de carbono, amoníaco, hidrógeno, metano y dióxido de carbono (Mohajeri *et al.*, 2018).

En general, los SCFA activan receptores acoplados a proteína G presentes en gran diversidad de células, incluidas las células dendríticas (CD), mastocitos, células epiteliales intestinales y macrófagos (Mohajeri *et al.*, 2018). Por esto, se considera que poseen múltiples efectos beneficiosos, tales como: la homeostasis energética, regulación de la respuesta inmune e inflamatoria, regulación hormonal, regulación a nivel del sistema nervioso central, entre otros (Mohajeri *et al.*, 2018). De forma detallada, el propionato se traslada al hígado, en donde permite la regulación de la gluconeogénesis y la señalización de saciedad, a través de receptores de ácidos grasos en el intestino. El acetato, al ser el SCFA más abundante, se convierte en un metabolito esencial para el crecimiento de otras bacterias y al mismo tiempo se utiliza en el metabolismo del colesterol (Valdes *et al.*, 2018).

A grandes rasgos, la microbiota brinda protección al huésped al desplazar a los microorganismos patógenos mediante la competencia de nutrientes y promover la producción de péptidos antimicrobianos e inmunoglobulina A (IgA) secretora, fortaleciendo así la barrera intestinal. A su vez, metaboliza compuestos de la dieta, realiza la síntesis de diferentes vitaminas como la biotina y el folato, y permite la fermentación de residuos no digeribles de la dieta (Briseño *et al.*, 2018). De igual forma, la microbiota permite el desarrollo y la función correcta del sistema inmunológico mediante la interacción directa con células inmunitarias y la estimulación de la secreción de diferentes componentes inmunitarios (Yu *et al.*, 2018).

#### **4. Disbiosis intestinal**

El enfoque principal de los estudios del microbioma se ha centrado en la comprensión de su impacto en la salud y enfermedad del huésped, lo que ha llevado a prestar atención a la disbiosis (Ruan *et al.*, 2020). Se describe la disbiosis como las alteraciones en la

composición y funciones del microbioma, causadas por factores ambientales y propios del huésped (Levy *et al.*, 2017). De esta forma, una gran cantidad de investigaciones científicas han buscado relacionar diferentes enfermedades o condiciones específicas con desequilibrios en el desarrollo del microbioma intestinal, evaluando si la disbiosis juega un papel en la patogénesis, predisposición y evolución de diferentes enfermedades o si, por el contrario, la disbiosis se origina como producto de la enfermedad (Arrieta *et al.*, 2014; Levy *et al.*, 2017; Li *et al.*, 2019). Se ha comprobado que los microorganismos presentes en el TGI de las personas sanas son distintos a los de personas que padecen alguna enfermedad (Alarcón, González & Castro, 2016).

La disbiosis generalmente se caracteriza por un aumento relativo de los patobiontes, que corresponde a microorganismos potencialmente patógenos. Estos suelen ser poco abundantes en la microbiota del ser humano, pero pueden proliferar cuando se altera el ecosistema natural. Se ha observado una disminución de microorganismos comensales causada por el crecimiento excesivo de los patobiontes, provocando con frecuencia la reducción o pérdida completa de otros miembros de la microbiota (Levy *et al.*, 2017). En general, se pueden observar dos tipos de disbiosis: taxonómica y funcional. En la disbiosis taxonómica, se desequilibra la composición de las especies microbianas, se pierde diversidad y como resultado hay una mayor abundancia de agentes patógenos. La disminución de la diversidad se puede observar en diferentes niveles taxonómicos como filo, clase, género o incluso especie. Por otro lado, en la disbiosis funcional, radica en diferencias en los metabolitos producidos y no así en la composición microbiana (Das & Nair, 2019).

La disbiosis en los primeros años de vida puede aumentar el riesgo de desarrollo de algunas enfermedades, lo que ha permitido plantear la hipótesis de que, en cierto momento crítico, los cambios en el microbioma son más influyentes en el desarrollo del sistema inmunológico. Por ejemplo, se han identificado alteraciones en la colonización intestinal en bebés, que posteriormente desarrollan enfermedades como asma, alergias, Diabetes Mellitus tipo 1 y enfermedad inflamatoria intestinal (Laforest-Lapointe & Arrieta, 2017). También se ha asociado la disbiosis con otros trastornos de salud, tales como: la enfermedad intestinal inflamatoria, desnutrición, trastornos metabólicos, asma y enfermedades neurodegenerativas (Das & Nair, 2019).



Se han propuesto varios factores de riesgo para la disbiosis intestinal. Por ejemplo, los aspectos relacionados al tipo de nacimiento, el uso de fórmula en lugar de la lactancia materna, las dietas altas en azúcar, grasas y consumo de alcohol, la exposición al entorno hospitalario, la exposición a metales pesados y pesticidas, el estrés, entre otros (Capuco *et al.*, 2020; Das & Nair, 2019). De igual forma, el uso de antibióticos se ha asociado a disbiosis, la cual puede resultar en alteraciones a corto y largo plazo (Das & Nair, 2019; Francino, 2016).

## **5. Microbioma intestinal, sistema inmune y sistema respiratorio**

La respuesta inmunitaria puede ser dividida en respuesta innata y adaptativa (Jovel *et al.*, 2018). La respuesta innata involucra las barreras mecánicas y componentes de respuesta rápida. Su función más importante es el reclutamiento de las células inmunitarias (macrófagos, neutrófilos, células NK, mastocitos y células dendríticas) al sitio de interés a través de sustancias como citoquinas, quimiocinas, interleucinas, interferones y factores de necrosis tumoral (Lambring *et al.*, 2019; Jovel *et al.*, 2018). Por otro lado, la respuesta inmune adaptativa se relaciona con la memoria inmunológica e involucra componentes celulares como los linfocitos tipo B y T. Las células B maduran en la médula ósea y están involucradas en la producción de anticuerpos y las células T maduran en el timo y se encargan de la propagación de las células B y la regulación general de la respuesta adaptativa (Lambring *et al.*, 2019).

Se ha visto que el desarrollo y la maduración del sistema inmune está modulado por el microbioma desde la vida fetal, de manera tal que la microbiota de la madre genera metabolitos que se transfieren al feto y promueven el desarrollo de las células inmunitarias (Nabhani & Eberl, 2020). Después del nacimiento, la microbiota colonizadora impulsa el desarrollo de los tejidos linfoides intestinales y de las células mieloides y linfoides, estableciendo, en el sistema inmunitario, la reactividad que persiste hasta la edad adulta (Nabhani & Eberl, 2020). Cebra (1999) hipotetiza que las bacterias que colonizan el intestino estimulan el desarrollo normal del sistema inmunológico humoral y celular, además, que estas interacciones activan elementos específicos y adaptativos del sistema inmunológico. En consecuencia, se mantiene un estado

fisiológico normal de inflamación y activación de los tejidos linfoides asociados al intestino a lo largo de la vida. Por tanto, se ha evidenciado que la microbiota desempeña un papel esencial en el desarrollo y modulación de la respuesta inmune (Malys *et al.*, 2015).

Se ha descrito que el microbioma contribuye a mantener la homeostasis inmunológica (Alarcón, González & Castro, 2016). Este equilibrio depende de los componentes y metabolitos microbianos que afectan la maduración del sistema inmune (Dang & Marsland, 2019). En los últimos años de investigación, se han establecido gran cantidad de mecanismos mediante los cuales el microbioma puede influir en la respuesta de inmunidad tanto celular como humoral (Gensollen *et al.*, 2016; Kamada & Núñez, 2013; Levy *et al.*, 2017; Takiishi *et al.*, 2017). Además, el microbioma puede incidir en el sistema inmunitario a través de diferentes señales o metabolitos. En un estado de disbiosis, las alteraciones a nivel microbiano pueden ser detectadas por el huésped, lo que resulta en un cambios en el funcionamiento del sistema inmune (Levy *et al.*, 2017). Se ha observado, tanto en humanos como en ratones que, una escasez de diversidad bacteriana en las primeras etapas de la vida resulta en defectos inmunológicos que se pueden mantener durante la vida adulta y aumentando las posibilidades de desarrollar patologías inflamatorias (Nabhani & Eberl, 2020).

En cuanto al microbioma pulmonar, durante mucho tiempo se consideró que los pulmones sanos eran un órgano estéril (Budden *et al.*, 2017). Sin embargo, con ayuda de las metodologías de secuenciación y el enfoque de los estudios sobre microbioma en sitios anatómicos específicos, se ha demostrado la presencia de una microbiota pulmonar característica (Arrieta & Finlay, 2014). La composición microbiana de los pulmones es relativamente baja en número y similar a los sitios anatómicos cercanos. Los microorganismos encontrados posiblemente se adquieren mediante micro aspiraciones desde la cavidad oral (Budden *et al.*, 2017). Aunque hay similitudes en la composición microbiana de la microbiota intestinal y la pulmonar, por ejemplo, el predominio de Bacteroidetes y Firmicutes en ambos sitios anatómicos (Dumas *et al.*, 2018), también se ha evidenciado diferencias como el predominio de proteobacterias en el pulmón, específicamente: *Enterobacteriaceae*, *Ralstonia spp.* y *Haemophilus spp.* (Budden *et al.*, 2017).

La alteración de la microbiota pulmonar e intestinal se ha observado en varias enfermedades respiratorias (Dumas *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2019; Taylor *et al.*, 201; Zhu *et al.*, 2021). Por ejemplo, la interrupción del funcionamiento normal del eje intestino-pulmón se ha relacionado con mayor susceptibilidad a enfermedades e infecciones de las vías respiratorias (Dang & Marsland, 2019). El eje intestino-pulmón se comporta de manera bidireccional, por lo tanto, las enfermedades pulmonares pueden influir en la composición del microbioma intestinal y viceversa (Sencio, Machado & Trottein, 2021). De esta forma, la microbiota intestinal posee un papel fundamental en la protección contra infecciones respiratorias. En ratones, se ha observado que, en ausencia de la microbiota intestinal, los animales desarrollan respuestas inmunitarias deficientes contra diferentes enfermedades (Levy *et al.*, 2017). A su vez, el consumo oral de probióticos, como *Lactobacillus* spp. y *Bifidobacterium* spp., ha demostrado mejora en la incidencia y evolución de las infecciones respiratorias en humanos (Budden *et al.*, 2017).

## METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica, mediante la búsqueda de artículos científicos, para la recolección y análisis de datos que permitan cumplir con los objetivos de la investigación. Para ello, se procedió con búsquedas en línea en diferentes bases de datos públicas, tales como: PubMed, Science Direct y Google académico. La búsqueda se realizó mediante palabras o frases clave en inglés como “microbiome”, “gut microbiome”, “immune system”, “microbiome and immune system interactions”, “respiratory microbiome”, “probiotics benefits”, “probiotics impact”, “antibiotic effects on microbiome”, “respiratory microbiome and immune system” “microbiome and respiratory infections”, “respiratory microbiome in COVID”, “microbiome in respiratory bacterial infections”.

Cada artículo considerado, fue evaluado y analizado con el fin de recopilar la información más importante para esta investigación. Para gestionar los artículos seleccionados, se utilizó el administrador de referencias de Mendeley.

## **CAPÍTULO I: EL MICROBIOMA INTESTINAL EN EL DESARROLLO Y MODULACIÓN DEL SISTEMA INMUNE**

La colonización microbiana del tracto gastrointestinal se ha relacionado directamente con la inmunidad del huésped, de manera que diferentes estudios han demostrado el papel esencial que cumple la microbiota intestinal en el desarrollo del sistema inmune y sus funciones (Takiishi *et al.*, 2017). Durante la colonización intestinal, se desarrolla, expande y forma el sistema inmunológico, de manera simultánea. Por esto, se hipotetiza que la maduración de la respuesta inmune está influenciada por la presencia de los microorganismos comensales en el TGI (Gensollen *et al.*, 2016). Además, se ha descrito que el sistema inmune tolera la microbiota y, a su vez, la colonización se ve influenciada por las diferentes respuestas inmunes, comportándose como un sistema bidireccional (Yu *et al.*, 2018). Mediante la aglomeración de células inmunitarias, tanto innatas como adaptativas, se permite contener a la microbiota en la mucosa intestinal, mientras que, a su vez, la microbiota estimula la inmunidad sistémica más allá de la mucosa intestinal, incluyendo los principales tejidos inmunitarios como la médula ósea y el bazo (Brown & Clarke, 2017). Estos descubrimientos aumentan el interés por describir los diferentes mecanismos y microorganismos involucrados en la maduración y modulación de las diferentes respuestas inmunitarias a lo largo del desarrollo humano, así como las consecuencias de la disrupción de las poblaciones microbianas.

De manera general, la microbiota intestinal favorece las respuestas inmunitarias sistémicas tanto en sitios mucosos como en sitios anatómicos no mucosos (Samuelson, Welsh & Shellito, 2015; Yu *et al.*, 2018). Lo anterior se da a través de mecanismos clave, como: la expansión y homeostasis de las poblaciones de células T extraintestinales y células “natural killers” (NK), la producción de ácidos grasos de cadena corta, el desarrollo de la tolerancia oral, el control de la inflamación, la producción de citoquinas e inmunoglobulinas, entre otras (Samuelson, Welsh & Shellito, 2015; Yu *et al.*, 2018) (Tabla 1). Además, se ha demostrado que la colonización microbiana en un individuo sano estimula la producción de péptidos antimicrobianos e IgA secretora, protegiendo al huésped de patógenos y, a su vez, mantiene la microbiota dentro del lumen intestinal evitando la translocación sistémica de bacterias, previniendo la activación de cascadas proinflamatorias en el epitelio intestinal y permitiendo a la microbiota minimizar la

destrucción por parte del sistema inmune (Cerf-Bensussan & Gaboriau-Routhiau, 2010). Se puede establecer que el microbioma influye al sistema inmunológico en diversos niveles de su funcionamiento. Probablemente, diferentes microorganismos tengan roles específicos en la estimulación o modulación del sistema inmune. Por lo tanto, la ausencia de algunas poblaciones microbianas puede afectar vías específicas del desarrollo inmunitario, sin necesariamente alterar por completo todo el proceso de la respuesta inmunológica.

**Tabla 1.** Efectos del microbioma sobre las diferentes respuestas inmunitarias en sitios anatómicos mucosos y no mucosos.

<b>Sitio</b>	<b>Respuesta inmunitaria</b>	<b>Efectos del microbioma</b>	<b>Mecanismos</b>
Mucoso	Innata	-Induce la expresión de citoquinas	- Interacción directa de los PAMPS con las células inmunitarias
	Adaptativa	-Inhibe la actividad de las células NK -Favorece la homeostasis de las células Treg en el colon -Regula la respuesta Th1	-Inhibición de las histona desacetilasas (HDAC) por metabolitos microbianos -Inhibición de HDAC a través de la vía de señalización de los TLR -Reducen la función estimulante de las células presentadoras de antígeno en sangre periférica
No mucoso	Innata	-Induce la producción de IgA por los linfocitos B intestinales -Influye en la proliferación de las células Treg y el cebado de las células NK	-Interacción de la microbiota con las células dendríticas (CD) -Metilación del ADN

Sitio	Respuesta inmunitaria	Efectos del microbioma	Mecanismos
		-Estimula la actividad antimicrobiana de los macrófagos -Activa la función fagocítica de los neutrófilos	-Inducción de citoquinas  -Mediante la vía de señalización Nod1
	Adaptativa	- Controla la expresión de la inflamación central y los genes que modulan la función de las células NK	-Metilación del ADN

Tomado de Yu *et al.*, 2018

Para entender los posibles efectos de la microbiota intestinal sobre el sistema inmune, se han realizado estudios en animales, específicamente ratones libres de gérmenes (GF o “germ free”), en los que se ha evidenciado que la rápida colonización microbiana en el tracto intestinal en los primeros años de vida juega un papel necesario en el desarrollo idóneo del sistema inmunológico (Dimmitt *et al.*, 2010; Round & Mazmanian, 2009; Takiishi *et al.*, 2017). De estos modelos animales, se ha obtenido información valiosa que permite describir diversos mecanismos y microorganismos involucrados en el desarrollo y funcionamiento adecuado del sistema inmunitario, así como los efectos sobre la inmunidad cuando se induce la disbiosis en los experimentos. Aunque estos estudios proporcionan información relevante, se debe tomar en cuenta que, el microbioma como ecosistema, puede comportarse de manera distinta en ambientes controlados de laboratorio. Estos ensayos solo permiten describir mecanismos puntuales y específicos, y no así el funcionamiento de la inmunidad en su totalidad.

La forma habitual en que la microbiota regula el sistema inmunológico es mediante el control y desarrollo de las funciones inmunitarias, influyendo, por ejemplo, en la cantidad de células inmunitarias que se producen (Yu *et al.*, 2018). Así mismo, la maduración del tejido linfoide asociado al intestino (GALT), el reclutamiento de células plasmáticas secretoras de IgA y células T activadas en sitios específicos de la mucosa, dependen rigurosamente de las señales derivadas de la microbiota intestinal. Estas señales

influyen en el equilibrio entre las células epiteliales y las CD intestinales, modulando la naturaleza e intensidad de las respuestas inmunitarias de las células T y B. En cuanto a las CD, se ha demostrado que algunas especies bacterianas específicas inducen su maduración y les confieren características antiinflamatorias mediante la polarización de las células T a células T reguladoras, al aumentar la producción de IL-10 en el intestino de los ratones (Cerf-Bensussan & Gaboriau-Routhiau, 2010).

Las señales producidas por la microbiota intestinal influyen en el desarrollo inicial de las células B y en la producción de inmunoglobulinas intestinales (Yu *et al.*, 2018). En ratones inmunocompetentes, la colonización intestinal estimula la producción IgA secretora, la diferenciación de las células T en TH1, TH2 y TH17 y el correcto desarrollo de las células T reguladoras, lo cual se ha demostrado que depende de la interacción directa entre el sistema inmune y la microbiota intestinal (Cerf-Bensussan & Gaboriau-Routhiau, 2010; Francino, 2016). Por lo tanto, los microorganismos presentes en la microbiota propician la producción y liberación de distintos compuestos inmunitarios relacionados con la función correcta de la respuesta inmunitaria tipo Th1, mediante la estimulación de la IL-1 $\beta$  que induce la formación de IL-17 a partir de las células Th-17 (Yeşilyurt *et al.*, 2021).

De manera específica, géneros como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* protegen directamente al huésped de la colonización por patógenos mediante la competencia de nutrientes, evitando su proliferación y estimulando la producción de mucina para evitar la adherencia de los patógenos al intestino (Yeşilyurt *et al.*, 2021), mientras que se han descrito otros filos, familias, géneros e incluso especies bacterianas que impactan directamente sobre la inmunidad sistémica (Tabla 2) (Samuelson, Welsh & Shellito, 2015).

**Tabla 2.** Efectos de diferentes géneros pertenecientes a la microbiota intestinal sobre la inmunidad sistémica.

Microorganismo	Efecto
<i>Bacteroides fragilis</i>	Aumenta los niveles células TCD4+ y Th1 circulantes

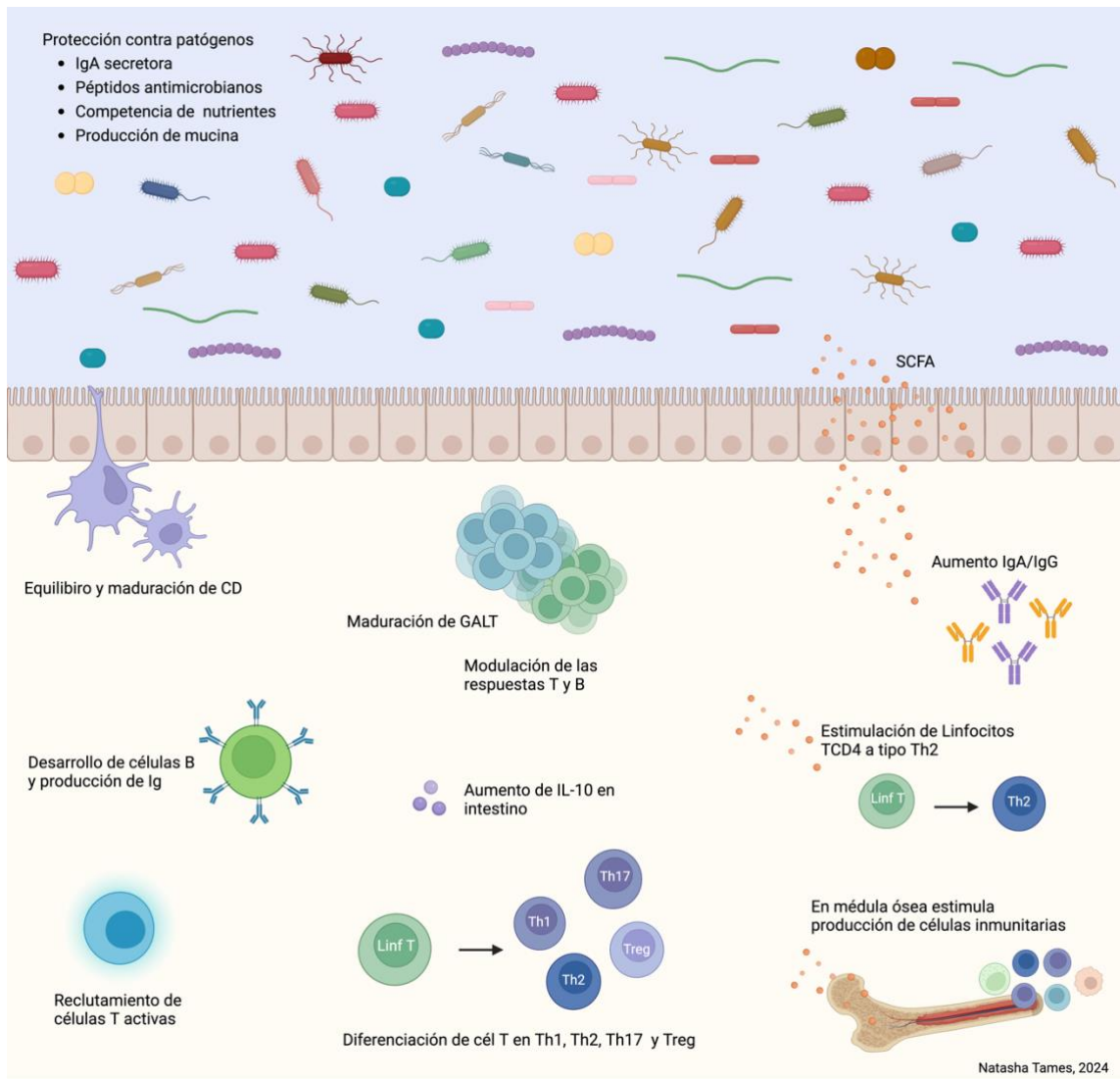


Microorganismo	Efecto
Grupo Clostridial IV	Promueve la señalización antiinflamatoria Aumenta la secreción de IL-10 Estimula la expansión de la lámina propia y células T reguladoras sistémicas
<i>Bacteroides vulgatus</i>	Contribuye en la diferenciación de células T, favoreciendo el fenotipo Th2 Aumenta los niveles de IgE, IgG, IL-4 y disminuye el IFN- $\gamma$
Bacterias filamentosas	Induce la expansión de la población de células Th17 Aumenta ligeramente las células Th1
<i>Lachnospiraceae</i>	Aumenta la producción de ácido butírico
Disminución en las poblaciones de: <i>Akkermansia</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Pseudobutyrvibrio</i>	Se correlaciona con niveles disminuidos de RANKL (receptor expresado por las células T que contribuye en la maduración de las CD)
<i>Parabacteroides distasonis</i>	Estabiliza la ecología microbiana en el intestino Disminuye los niveles de citoquinas proinflamatorias
<i>Lactobacillus spp.</i>	Promueve la maduración de las CD y la expansión de las células T CD4+ Favorece la producción de citoquinas reguladoras
<i>Faecalibacterium</i>	Inhibe la activación de NF- $\kappa$ B mediante la producción de butirato Interactúa con las células CD promoviendo la producción de linfocitos T-reguladores Estimula la producción de IL-10 en las células presentadoras de antígeno Puede bloquear la expansión de las células Th17
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	Aumenta la permeabilidad intestinal (en ratones GF) Aumenta el succinato (implicado en gluconeogénesis)

Microorganismo	Efecto
Relación Firmicutes: Bacteroidetes	Influye en la tolerancia oral y cómo la microbiota metaboliza la fibra Afecta (aumenta o disminuye) los niveles de SCFA, calprotectina fecal y proteína C reactiva plasmática

Tomado de Samuelson, Welsh & Shellito, 2015.

Los metabolitos producidos por la microbiota son liberados en el intestino y estimulan el desarrollo de diferentes respuestas inmunitarias locales (Wypych *et al.*, 2019). Por ejemplo, los SCFA están involucrados en la regulación de la respuesta inmunitaria mediante la estimulación de los linfocitos T CD4+ a tipo Th2, aumentando la presencia de inmunoglobulinas tipo IgA e IgG (Briseño *et al.*, 2018). A su vez, los SCFA no metabolizados en el hígado ingresan en la circulación periférica y a sitios distales del cuerpo como la médula ósea, donde contribuyen al desarrollo de las células inmunitarias (Wypych *et al.*, 2019). De forma experimental, mediante el cultivo de linfocitos T CD4+ en condiciones de diferenciación con butirato, producto de la fermentación microbiana, se estimula la diferenciación de los linfocitos a linfocitos T reguladores, al presentar una mejor acetilación en el promotor de Foxp3 y el potenciador de CNS1 y CNS3, lo que lleva a modificaciones epigenéticas que aumentan la inducción de Foxp3 y una mejor regulación de los linfocitos T reguladores (Takiishi *et al.*, 2017). El polisacárido presente en la pared celular de algunos grupos, como *Bacteroides*, y el butirato producido por su metabolismo, estimula la liberación de TGF- $\beta$  e IL-10, los cuales promueven el desarrollo de los linfocitos Treg encargados de controlar la respuesta inflamatoria (Yeşilyurt *et al.*, 2021).



**Figura 3.** Efectos del microbioma intestinal sobre la modulación y desarrollo del sistema inmunológico (Elaboración propia, 2024; creado con BioRender.com). Basado en la información de Briseño *et al.*, 2018; Cerf-Bensussan & Gaboriau-Routhiau, 2010; Yeşilyurt *et al.*, 2021; Yu *et al.*, 2018; Wypych *et al.*, 2019.

Se ha debatido ampliamente acerca de los diferentes mecanismos celulares y moleculares por los cuales las alteraciones de la microbiota intestinal afectan la inmunotolerancia. Anteriormente, se consideraba que el equilibrio de las células Th1 y Th2 del sistema inmunológico adaptativo era la principal condición para mantener el estado inmunológico, sin embargo, estudios recientes han establecido que este equilibrio depende de la homeostasis entre las células Treg, las células efectoras y las diferentes

células Th (Francino, 2016). Según lo establecido anteriormente, y considerando el papel del microbioma en la maduración celular, este equilibrio podría verse alterado adicionalmente ante una disbiosis, afectando el correcto funcionamiento de la respuesta inmunitaria y favoreciendo un sistema inmunológico reactivo.

Considerando que las alteraciones en la microbiota intestinal pueden alterar el equilibrio celular, se puede afirmar que la disbiosis intestinal resulta en una desregulación de las diferentes respuestas inmunitarias. De esta forma, se evidencia que, tanto las bacterias presentes en el microbioma intestinal como sus metabolitos, cumplen un papel esencial en el desarrollo y la modulación del sistema inmunológico desde el nacimiento, con un rol fundamental en la respuesta inmunológica reguladora, evitando así la hiperactividad del sistema inmunitario. De este modo, se puede considerar el bienestar del microbioma como punto clave en las enfermedades en las que el componente inmunitario sea esencial, permitiendo enfoques más integrales en los pacientes.

Con lo descrito anteriormente, se confirma que las bacterias que colonizan nuestro intestino no solo son esenciales para el desarrollo y funcionamiento adecuado de la respuesta inmunitaria en diferentes niveles, sino que también es fundamental que se mantengan su equilibrio y funciones dentro del ecosistema intestinal. Debido a ello, se debe procurar mantener una microbiota equilibrada y funcional. Si bien se evidencia que la disbiosis puede causar efectos directos en el funcionamiento del sistema inmunitario, se plantea la duda acerca de si los cambios pequeños en la composición microbiana pueden tener efectos perjudiciales en la inmunidad, o si se requieren cambios significativos en las poblaciones bacterianas para observar tales efectos. Además, se deben considerar si en esta dinámica influyen otros factores no relacionados al propio microbioma intestinal.

Aunque los estudios publicados han utilizado animales con disbiosis conocidas o completamente libres de microorganismos, deberían considerarse también escenarios en los que se evalúen los cambios menores en la composición microbiana, así como escenarios en los que haya afectación del sistema inmunitario sin alteraciones en el microbioma intestinal y su posible efecto en la inmunidad del huésped.

## **CAPÍTULO II. PAPEL DE LOS ANTIBIÓTICOS COMO CAUSANTES DE DISBIOSIS INTESTINAL Y SU RELACIÓN CON ALTERACIONES EN LA RESPUESTA INMUNE.**

Como se ha mencionado, la microbiota intestinal y la inmunidad de las mucosas se encuentran en constante interacción para lograr la homeostasis intestinal e inmunológica (Shi *et al.*, 2017), por consiguiente, es importante considerar que la composición del microbioma puede alterarse rápidamente por el uso de antibióticos, tanto de uso clínico como los utilizados en cultivos vegetales y en animales de consumo, teniendo diferentes efectos sobre la salud del hospedero (Francino, 2016). Específicamente, la administración de antibióticos con fines terapéuticos afecta directamente la microbiota de forma cuantitativa y cualitativa, reduciendo o eliminando por completo especies bacterianas y permitiendo que otras se beneficien con más espacio y nutrientes, lo que lleva a un desequilibrio microbiano que puede influir en diferentes estados de salud y enfermedad (Konstantinidis *et al.*, 2020).

En general, los antibióticos pueden alterar el microbioma disminuyendo la diversidad bacteriana (Tabla 3) (Greenwood *et al.*, 2014; Langdon *et al.*, 2016; Lekang *et al.*, 2022; Petersen & Round, 2014; Vrieze *et al.*, 2014), cambiando las capacidades metabólicas, causando pérdida de taxones esenciales, limitando la capacidad de protección contra la colonización de patógenos (Patel *et al.*, 2021), y afectando la expresión genética, la actividad proteica y el metabolismo general de la microbiota (Francino, 2016). Se ha descrito que los antibióticos de amplio espectro pueden alterar hasta en un 30% la abundancia bacteriana, lo cual evidentemente va a resultar en una disminución significativa en diversidad y uniformidad taxonómica. Se ha descrito que, al finalizar el tratamiento, la microbiota es en cierto modo resiliente y puede volver a una composición similar, pero no idéntica al estado inicial previo al tratamiento, de manera que la recuperación del ecosistema intestinal puede tardar más de 6 semanas posterior a la exposición a los antibióticos y, en algunos casos puntuales, se ha descrito que la disbiosis puede persistir hasta por cuatro años (Francino, 2016; Patel *et al.*, 2021). Por otro lado, se ha demostrado que algunos antibióticos tienen un efecto inmunomodulador adicional a la actividad antimicrobiana (Konstantinidis *et al.*, 2020), de modo que algunas enfermedades atópicas, inflamatorias y autoinmunes se han relacionado a la disbiosis

intestinal y, en algunos casos, se ha logrado establecer su relación con la ingesta de antibióticos (Francino, 2016).

**Tabla 3.** Efectos de diferentes tipos de antibióticos sobre la diversidad del microbioma intestinal.

<b>Antibiótico</b>	<b>Efecto sobre el microbioma intestinal</b>
Amoxicilina	Aumento en Bacteroidetes Reduce la población de Firmicutes, <i>Bifidobacterium</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , y <i>Lactobacillus spp.</i>
Ampicilina	Disminuye diversidad microbiana general Aumenta la prevalencia de <i>Enterobacter spp.</i>
Cefotaxima	Disminuye la abundancia de anaerobios y enterobacterias.
Cefalosporinas	Disminuye la población de Firmicutes, Actinobacterias como <i>Slackia</i> y <i>Bifidobacterium</i> . También se disminuyen <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Eubacterium</i>
Ciprofloxacina	Disminuye la abundancia de enterobacterias y de los productores de SCFA. Disminuye las poblaciones de Clostridiales y <i>Fecaelibacterium spp.</i>
Claritromicina + Metronidazol	Reduce la población de actinobacterias
Clindamicina	Disminuye las poblaciones de <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> y bacterias anaerobias.
Eritromicina	Disminuye las poblaciones de <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , enterobacterias y anaerobios. Se aumentan las poblaciones de <i>Staphylococcus spp.</i>
Gentamicina	Disminuye diversidad microbiana general y aumenta la prevalencia de <i>Enterobacter spp.</i>
Meropenem	Reduce las poblaciones de enterobacterias, clostridios, cocos gram negativos, <i>Streptococcus spp.</i> y <i>Bacteroides</i> .

Estreptomicina	Disminuye diversidad microbiana general, aumentan las poblaciones de <i>Ruminococcaceae</i> y <i>Bacteroidaceae</i> .
Ticarcilina	Disminuye las poblaciones de <i>Enterococcus</i> .
Tigeciclina	Disminuye las poblaciones de <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Lactobacillus</i> , bifidobacterias y bacteroidetes. Aumentan las poblaciones de otras proteobacterias.
Vancomicina	Disminuye las poblaciones de <i>Lactobacillus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>prausnitzii</i> , <i>Eubacterium halli</i> . Afecta la diversidad microbiana intestinal con un incremento compensatorio de las bacteria gram negativas como <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Lactobacillaceae</i> , <i>Verrucomicrobiaceae</i> , <i>Paenibacillaceae</i> y Firmicutes

Tomado de: Greenwood *et al*, 2014; Langdon *et al.*, 2016; Lekang *et al*, 2022; Petersen & Round, 2014; Vrieze *et al.*, 2014.

Principalmente, se ha establecido que los efectos de la disbiosis causada por antibióticos son más significativos si ocurren en períodos críticos en el desarrollo inmunológico, como lo son los primeros años de vida (Francino, 2016). Considerando que la microbiota en equilibrio es de importancia para mantener un sistema inmunológico funcional, es alarmante que los antibióticos sean unos de los medicamentos que más se recetan en niños. En los primeros años de vida, los antibióticos van a interrumpir el ecosistema en el intestino y, posiblemente, pueden aumentar el riesgo de enfermedades autoinflamatorias en etapas posteriores de la vida (Takiishi *et al.*, 2017).

Aunque se ha descrito la microbiota adulta como estable a lo largo de los años, el tratamiento con antibióticos, especialmente los de amplio espectro, va a alterar la composición microbiana intestinal en diferentes niveles, provocando también consecuencias inmunológicas en los adultos. Esto recalca la importancia de concientizar y promover el uso correcto de estos medicamentos. Es determinante que la prescripción de antibióticos se base en la confirmación de una infección de origen bacteriano y que se elijan aquellos que sean efectivos específicamente contra el microorganismo que se

desea eliminar. En muchos casos, el uso de antibióticos puede ser inevitable, por lo que sería beneficioso considerar opciones que mitiguen su impacto, como el consumo de probióticos.

Los antibióticos, además de eliminar poblaciones microbianas, interfieren en la forma en la que el huésped interactúa con la microbiota. Por ejemplo, durante el proceso de combatir infecciones, se alteran indirectamente los mecanismos de respuesta inmunológicos, eliminando los microorganismos susceptibles a estos fármacos, lo que resulta en variaciones en la presentación de PAMPS a los receptores epiteliales. De igual forma, se estimulan receptores como los tipo NOD1 y TLR que desencadenan diferentes cascadas inmunes, como la diferenciación de células tipo T y la liberación de citoquinas (Francino, 2016). Como se ha mencionado anteriormente, el uso de antibióticos puede erradicar las bacterias intestinales de forma parcial o total, aumentando la susceptibilidad a infecciones por enteropatógenos como *Salmonella enterica* y *Escherichia coli* enteroagregativa (Sencio *et al.*, 2021) o promover la sobrepoblación por *Clostridioides difficile* en adultos, la cual es el ejemplo clásico de cómo la disminución en la biodiversidad bacteriana facilita el crecimiento de patógenos en el intestino (Vangay *et al.*, 2015).

Algunos estudios en modelos animales (ratones), confirman que el uso de antibióticos en especies jóvenes resulta en una microbiota desbalanceada, respuestas inmunitarias proinflamatorias y aumento en el riesgo de enfermedades inflamatorias (Takiishi *et al.*, 2017). Otros han demostrado que en ratones GF o los tratados con antibióticos (induciendo la disbiosis intestinal) presentan respuestas inmunitarias deficientes a infecciones sistémicas y respiratorias (Sencio *et al.*, 2021).

Cox *et al.* 2014 definen la "ventana crítica de desarrollo", siendo esta en las primeras etapas de vida de los ratones y demuestran que la inoculación de penicilina a bajas concentraciones reduce la expresión de citoquinas y factores de transcripción esenciales para el correcto desarrollo de las respuestas inmunitarias tipo Th1 y Th17. De igual forma, la terapia con penicilina en etapas temprana de la vida disminuye la expresión de péptidos antimicrobianos conocidos como defensinas y otras proteínas como la proteína

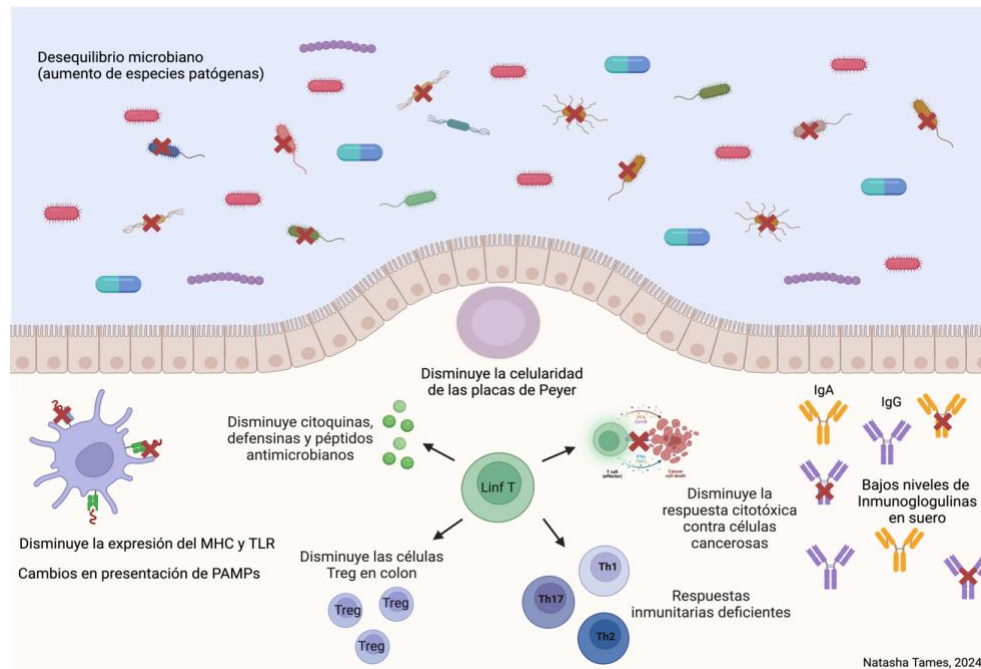


gamma 3 derivada de islotes regeneradores, que contribuyen a la defensa del huésped contra patógenos.

Tanto en estudios *in vitro* como *in vivo*, han demostrado cómo la administración de antibióticos de amplio espectro, por un corto período, afecta de manera considerable la respuesta inmunológica humoral y celular (Dimmitt et al., 2010; Garrido-Mesa et al., 2018; Konstantinidis et al., 2020; Schumann et al., 2005). También se ha observado que adultos con cáncer los antibióticos pueden perjudicar la respuesta de los linfocitos T citotóxicos contra células cancerosas, afectando negativamente la respuesta inmunitaria del huésped contra el cáncer (Patel et al., 2021). Específicamente, se observan cambios en las funciones de la inmunidad celular, al limitar la capacidad del cuerpo de combatir infecciones por bacterias Gram positivas, disminuyendo la expresión de compuestos bactericidas y la muerte mediada por neutrófilos. Además, se ha evidenciado cómo la inmunidad adaptativa se ve afectada, reduciendo la expresión de los genes del complejo mayor de histocompatibilidad en el intestino, así como disminuyendo la producción y los niveles de IgG e IgA en suero posterior a los cambios en la microbiota intestinal inducidos al administrar antibiótico (Francino, 2016).

En casos puntuales, como en el uso de vancomicina, se ha demostrado que causa una reducción considerable en el número de linfocitos Treg presentes en el colon, además de interferir en la inducción de las células Th17 (Atarashi et al., 2011) De igual forma, la kanamicina administrada en ratones de tres semanas causa disminución en la celularidad de las Placas de Peyer (Oyama et al., 2001). El metronidazol limita la expresión del principal componente de la capa de mucina (Muc2), resultando en un contacto más estrecho entre la microbiota intestinal y el epitelio, con un posible aumento en la estimulación de la respuesta inmunológica y la inflamación (Wlodarska et al., 2011). Además, Konstantinidis et al. 2020, evidenciaron que los macrólidos, como la claritromicina, inducen la producción de NET (trampas extracelulares de neutrófilos), productoras del péptido antimicrobiano LL-37 con capacidad de disminuir el crecimiento de diferentes cepas bacterianas, llevando a cabo un papel importante en la protección de la microbiota y en múltiples funciones de las respuesta inmune innata. Además, se observó que, al administrar una mezcla de antibióticos a ratones de dos semanas de edad, se obtuvo como resultado la expresión reducida de TLR y perfiles de citoquinas

que promueven la respuesta tipo Th2 (Dimmitt *et al.*, 2010). Con respecto al metabolismo microbiano, se ha observado que los pacientes tratados con antibióticos  $\beta$ -lactámicos, desarrollan un conjunto de actividades enzimáticas para la degradación de glucosa, que resulta en un metabolismo desequilibrado, similar al que se observa en pacientes con obesidad (Francino, 2016)



**Figura 4.** Efectos de los antibióticos sobre el microbioma intestinal y la respuesta inmunológica (Elaboración propia, 2024; creado con BioRender.com). Basado en la información de Cox *et al.*, 2014; Francino, 2016; Patel *et al.*, 2021; Sencio *et al.*, 2022.

Fortaleciendo lo mencionado anteriormente sobre el rol esencial del microbioma y las consecuencias de la disrupción del ecosistema intestinal en el funcionamiento del sistema inmunológico, se debe considerar que los modelos animales se encuentran en condiciones controladas. En estos modelos, es posible manipular la colonización bacteriana para evaluar los efectos de moléculas específicas sobre poblaciones concretas y así analizar mecanismos inmunitarios concretos. En cambio, en el desarrollo del ser humano, hay condiciones variables, tales como: el tipo de nacimiento, la lactancia materna, la dieta, la genética y la ubicación geográfica; las cuales pueden impactar significativamente la composición microbiana. Por ello, es importante impulsar estudios

sobre el microbioma y sus interacciones con los antibióticos en diferentes sujetos humanos.

Si bien hay evidencia sobre el efecto de los antibióticos sobre el sistema inmunológico, las infecciones deben ser analizadas desde un enfoque multifactorial, considerando los diferentes aspectos que pueden influir en su desarrollo y evolución. La respuesta inmunitaria no solo contempla la interacción entre el microorganismo y el antibiótico, sino que se trata de un organismo complejo en donde hay diferentes factores e interacciones que pueden influir en los procesos inmunitarios. Además, se deben considerar escenarios en los que la inmunidad y la microbiota se encuentran alteradas sin haber utilizado los tratamientos antibióticos.

Recientemente, ha crecido el interés en la implementación de alternativas al uso de antibióticos, específicamente los de amplio espectro. Se proponen tratamientos de espectro "limitado", en busca de eliminar los agentes patógenos sin afectar la población de los microorganismos comensales y evitar los efectos de la disbiosis anteriormente mencionados (Langdon *et al.*, 2016). Algunas estrategias estudiadas son los fármacos "anti-*quorum sensing*", los cuales buscan interrumpir las señales de comunicación bacteriana mediante la destrucción de la señal o la competencia con la misma (Martinelli *et al.*, 2004; Starkey *et al.*, 2014). Otros fármacos se han concentrado en estrategias anti-virulencia, utilizando como objetivo la producción de toxinas (Bender *et al.*, 2015), la formación de pilis de adherencia (Greene *et al.*, 2014), la producción de carotenoides (Liu *et al.*, 2008) y la capacidad de formación de biofilms (de la Fuente-Núñez *et al.*, 2014). De igual forma, se ha valorado el uso de probióticos para mitigar los cambios en la microbiota posterior al tratamiento antibiótico (Langdon *et al.*, 2016).

Es importante tener en cuenta que los estudios sobre antibióticos presentan ciertas limitaciones, tales como: las variaciones en la composición de los medicamentos, la vía de administración, el tipo de fármaco y su perfil farmacocinético. Además, existen otros factores propios del paciente que influyen en la composición microbiana intestinal, tales como: la genética, edad del paciente, estilo de vida, dieta, entre otros (Arrieta *et al.*, 2014). Se evidencia que el uso de antibióticos puede tener efectos negativos en la inmunidad de los pacientes, alterando el correcto funcionamiento de la respuesta

inmunitaria, al incidir en la dinámica del ecosistema microbiano intestinal (Cox *et al.* 2014; Dimmitt *et al.*, 2010; Garrido-Mesa *et al.*, 2018; Oyama *et al.*, 2001; Schumann *et al.*, 2005; Wlodarska *et al.*, 2011).

Difícilmente se pueda atribuir el uso de antibióticos en los seres humanos como el único factor causante de defectos en la inmunidad. Se requieren más estudios en los que se evalúe la microbiota de pacientes y su función inmunológica previo al uso de estos tratamientos y, posteriormente, se valore si se dan cambios significativos en la respuesta inmunitaria. De igual forma, se debe considerar que el uso de antibióticos siempre provoca alteraciones en el ecosistema microbiano. Por lo tanto, es muy importante prestar atención a la prescripción y el uso adecuado de estos medicamentos. Aunque los antibióticos son medicamentos necesarios para combatir las infecciones bacterianas, es necesario evaluar cuidadosamente la relación costo-beneficio, especialmente en el caso de los antibióticos de amplio espectro. En conclusión, es importante promover el desarrollo y uso de terapias alternativas que preserven la integridad del microbioma, mientras se eliminan los microorganismos patógenos.

### CAPITULO III. PAPEL DE LOS PROBIÓTICOS EN EL DESEMPEÑO DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO.

Dado que en la actualidad se considera al microbioma cómo componente esencial para mantener la regulación inmunitaria, tanto sistémica como local (Takiishi *et al.*, 2017), se ha dado un aumento en el interés de estudio de los probióticos y prebióticos, y su relación con la salud microbiana intestinal (Yeşilyurt *et al.*, 2021). Los probióticos son microorganismos que pueden ser beneficiosos para la salud cuando son consumidos en cantidades adecuadas, siendo algunos grupos ampliamente estudiados y utilizados con este fin, como *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Lactococcus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, entre otros (Tabla 4) (George *et al.*, 2018).

La efectividad de los probióticos depende directamente de las interacciones que suceden entre los estos, las células intestinales del huésped y la microbiota preexistente intestinal. También debe considerarse la viabilidad de las cepas probióticas durante el procesamiento y almacenamiento, así como su sensibilidad al pH gástrico, bilis, fluidos pancreáticos, intestinales y moco (George *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2019). Por otro lado, se ha hipotetizado que la influencia de los probióticos en el ecosistema intestinal permite la regulación de la inmunidad al modificar directamente la mucosa intestinal, mediante interacciones con los microorganismos comensales y la producción de metabolitos secundarios como SCFA y ácidos biliares (Zhang *et al.*, 2019). Además, considerando que los cambios en la diversidad microbiana pueden desencadenar diferentes enfermedades para los cuales los medicamentos convencionales tienen una efectividad limitada, en las últimas dos décadas se ha avanzado significativamente en el estudio de los probióticos y se han obtenido resultados importantes en la caracterización y selección de los cultivos probióticos junto con sus beneficios para la salud (George *et al.*, 2018).

**Tabla 4.** Géneros y especies bacterianas que se utilizan comúnmente como probióticos.

Género	Especies
<i>Lactobacillus</i>	<i>L. plantarum</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. crispatus</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. delbrueckii</i> <i>subsp. bulgaricus</i> , <i>L. curvatus</i> , <i>L. plantarum</i>

<b>Género</b>	<b>Especies</b>
<i>Propionibacterium</i>	<i>P. jensenii</i> , <i>P. freudenreichii</i>
<i>Peptostreptococcus</i>	<i>P. productus</i>
<i>Bacillus</i>	<i>B. coagulans</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>B. laterosporus</i>
<i>Lactococcus</i>	<i>L. lactis</i>
<i>Enterococcus</i>	<i>E. faecium</i>
<i>Pediococcus</i>	<i>P. acidilactici</i> , <i>P. pentosaceus</i>
<i>Streptococcus</i>	<i>S. sanguis</i> , <i>S. oralis</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>S. salivarius</i>
<i>Bifidobacterium</i>	<i>B. longum</i> , <i>B. catenulatum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. animalis</i> , <i>B. bifidum</i>
<i>Bacteroides</i>	<i>B. uniformis</i>
<i>Akkermansia</i>	<i>A. muciniphila</i>

Elaboración propia, 2024. Basado en la información de George *et al.*, 2018.

Investigaciones recientes han sugerido una posible regulación de la microbiota mediante el uso de microorganismos beneficiosos como los probióticos, para lograr así un equilibrio microbiano mediante el reemplazo de los microorganismos patógenos y la prevención de enfermedades asociadas a la disbiosis (Alarcón *et al.*, 2016). En este contexto, los probióticos han demostrado ser un suplemento para la microbiota del huésped, en donde pueden cumplir funciones como protección contra patógenos, al potenciar la función de la barrera intestinal (George *et al.*, 2018). Se sugiere que los mismos pueden prevenir o combatir la disbiosis intestinal mediante la estabilización de la barrera intestinal, inhibiendo el crecimiento y colonización de patógenos por competencia de los nutrientes y los sitios de unión a las células epiteliales (Shahbazi *et al.*, 2020).

Los probióticos tienen la capacidad de estimular, modular y regular las diferentes respuestas inmunológicas (Tabla 5) (Zhang *et al.*, 2019), participando en los mecanismos de inmunomodulación e inducción de péptidos antimicrobianos, y la inducción de la secreción de IgA y moco (Shahbazi *et al.*, 2020). Se ha demostrado que los probióticos poseen un papel importante en la regulación de la respuesta inmunitaria adaptativa mediante la estimulación y equilibrio de diferentes células como Th1, Th2, Th17, células Treg y células B, a través de la modulación causada por la microbiota

intestinal (Yeşilyurt *et al.*, 2021; Zhang *et al.*, 2019). Específicamente, estos microorganismos pueden regular la producción de las células inflamatorias (Th17) y la producción de citoquinas como IL-17 e IL-23, que son necesarias para la estabilización y función de las células Th17, así como la reducción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (Wang *et al.*, 2017; Yahfoufi *et al.*, 2018). Los probióticos también tienen actividad inmunomoduladora a través de los receptores TLR y PAMPs, produciendo diferentes cascadas de señalización (Shahbazi *et al.*, 2020). Se ha demostrado que las bifidobacterias y los lactobacilos consumidos por vía oral permiten mitigar la respuesta inmunitaria, aumentando la respuesta de las células Th, la producción de IL-10 y TGF- $\beta$  y mejorando la tolerancia inmunológica contra patógenos (Pessi *et al.*, 2000; Yeşilyurt *et al.*, 2021). A su vez, en bebés prematuros, se han observado cambios positivos en la función intestinal, aumentando la cantidad de SCFA en las heces y reduciendo la cantidad de *E. coli* y *Bacteroidetes* al administrar probióticos (Mohan *et al.*, 2006), mientras que, en modelos animales, al administrar estos microorganismos vía oral, se ha observado un aumento en la producción de IgA secretora (Yeşilyurt *et al.*, 2021).

**Tabla 5.** Efectos de los probióticos sobre la respuesta inmunológica.

<b>Cepa probiótica</b>	<b>Mecanismo y efectos inmunológicos</b>
<i>Lactobacillus reuteri</i> <i>Lactobacillus casei</i>	Promueven la secreción de IL-10 por las células Treg.
<i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Bifidobacterium longum</i>	Promueven la secreción de IL-10 por CD.
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Inhiben la proliferación de células T. Disminuyen la secreción de IL-2 e IL-4 por parte de las CD.
<i>Escherichia coli</i> , Nissle 1917 <i>Lactobacillus reuteri</i>	Aumentan las células Treg FoxP3+.
<i>Lactobacillus casei</i>	Aumentan las células Treg FoxP3+. Promueven la secreción de IL-10 y TGF- $\beta$ .
<i>Bifidobacterium infantis</i>	Aumentan las células Treg FoxP3+. Inhiben la secreción de IL-6 y TNF- $\alpha$ .
<i>Bifidobacterium breve</i>	Activan el receptor TLR2.

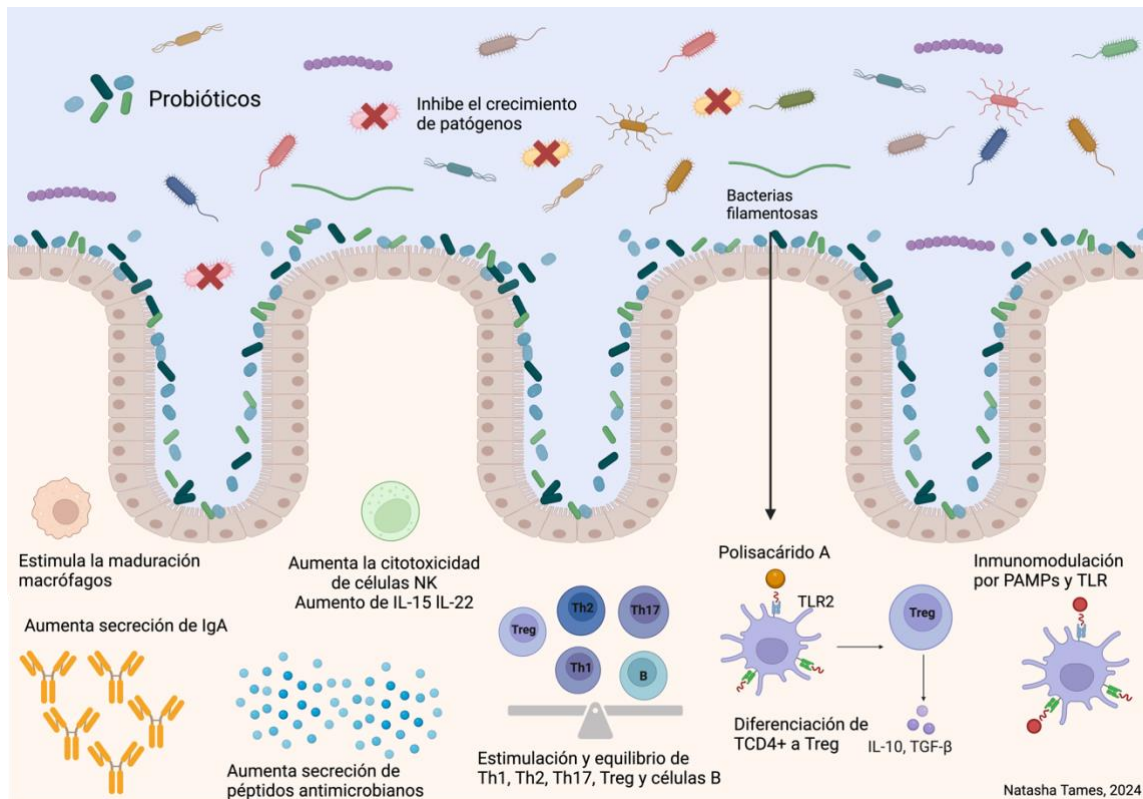
Cepa probiótica	Mecanismo y efectos inmunológicos
	Promueven la maduración de las CD. Aumentan la secreción de IL-10.

Tomado de Zhang *et al.*, 2019.

Uno de los efectos más importantes de los probióticos es su capacidad anti patogénica que, a diferencia de los antibióticos, no alteran la composición microbiana intestinal (George *et al.*, 2018). Se han demostrado que, al administrar suplementos probióticos como *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus* y *Lactobacillus acidophilus*, se incrementa la maduración de macrófagos (Yeşilyurt *et al.*, 2021). Los probióticos *Lactobacillus rhamnosus* HN001 y *Bifidobacterium lactis* HN109 tienen el potencial de aumentar la citotoxicidad y la actividad de las células NK, al estimular el aumento de la producción de IL-15 e IL-22 (Yeşilyurt *et al.*, 2021). Por otro lado, en modelos animales, el polisacárido A presente en *Bacteroides fragilis* y otras bacterias filamentosas, es reconocido por las moléculas de superficie de las células TLR2 e inducen la diferenciación de las células TCD4+ a células Treg y la posterior secreción de IL-10 y TGF- $\beta$ , promoviendo la acción supresora a otras células inmunitarias y así evitando enfermedades inflamatorias (Mazmanian *et al.*, 2008; Troy & Kasper, 2010; Zhang *et al.*, 2019). Además, las bacterias filamentosas pueden ser presentadas mediante las células dendríticas intestinales a las células T y favorecer la síntesis de células Th17 intestinales, las cuales actúan en la respuesta inmunitaria antibacteriana (Zhang *et al.*, 2019).

En otros sitios anatómicos fuera del intestino, por ejemplo a nivel de tracto respiratorio superior (TRS), se ha evidenciado que la administración nasal de *Lactobacillus rhamnosus* y *Lactococcus lactis* permite la modulación del microbioma del TRS en los primeros años de vida, proporcionando protección contra la infección por el Virus Respiratorio Sincicial y un aumento en la tasa de eliminación de *Streptococcus pneumoniae* del pulmón, mediante respuestas inmunitarias tanto innatas como específicas (Taylor *et al.*, 2016). Estos hallazgos permiten considerar el uso de los probióticos de maneras distintas a las convencionales e impulsar más investigaciones que evalúen cómo diferentes cepas probióticas pueden actuar en sitios anatómicos específicos y cómo esto puede beneficiar al microbioma local y la salud del huésped en general.

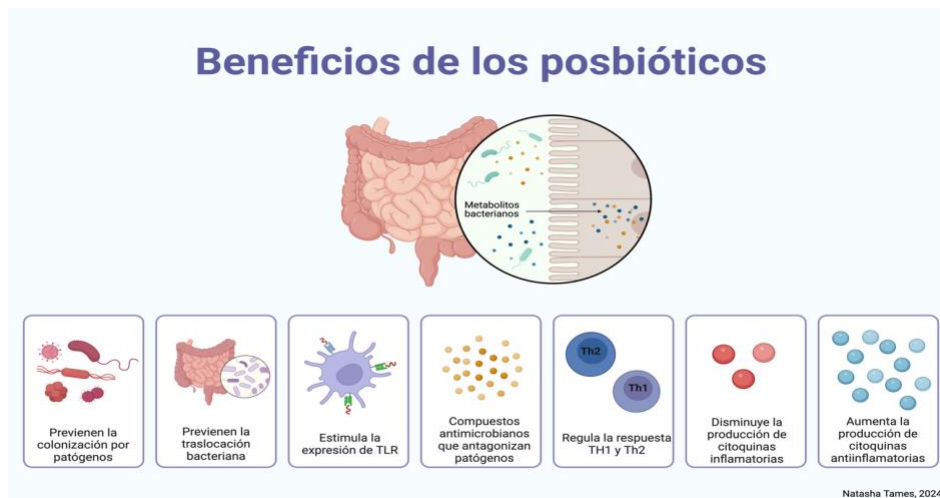




**Figura 5.** Efectos de los probióticos sobre la inmunidad del huésped (Elaboración propia, 2024; creado con BioRender.com). Basado en la información de Shahbazi *et al.*, 2020; Yeşilyurt *et al.*, 2021; Zhang *et al.*, 2019.

Se ha observado que la colonización transitoria por cepas de probióticos en el TGI es muy variable entre individuos, siendo algunas personas permisivas a la colonización y otras altamente resistentes (Wypych *et al.*, 2019). Por otro lado, se han reportado cuadros de infección causadas por el consumo de probióticos en pacientes con diferentes factores de riesgo (Boyle *et al.*, 2006; Kunz *et al.*, 2004), por lo que se ha recomendado en su lugar el uso de metabolitos microbianos en dosis estandarizadas. Estos metabolitos evitan la necesidad de utilizar los microorganismos probióticos, resuelven la inestabilidad de la colonización microbiana y se han asociado a beneficios en la modulación del sistema inmunológico (Yeşilyurt *et al.*, 2021; Wypych *et al.*, 2019). Estos productos bacterianos se denominan “posbióticos” y se definen específicamente como subproductos metabólicos de los microorganismos probióticos que tienen actividad biológica en el huésped (George *et al.*, 2018).

Las bacteriocinas, ácidos orgánicos, etanol, diacetilo, acetaldehídos y peróxido de hidrógeno, en ausencia de microorganismos viables, pueden tener efectos similares y beneficiosos sobre el sistema inmunológico (Figura 6) (Yeşilyurt et al., 2021). Por ejemplo, los SCFA actúan extracelularmente como ligandos para los receptores de la superficie de proteínas G, regulando la función inmunitaria directamente; en casos específicos, pueden unirse a proteínas G de neutrófilos y eosinófilos, reduciendo la inflamación intestinal (Zhang et al., 2019). De forma intracelular, estos metabolitos pueden tener efectos sobre diferentes funciones inmunoregulatoras, por ejemplo: la inhibición en la secreción de promotores de inflamación como IL-6, IL-12 (Vinolo et al., 2011) y óxido nítrico (Vinolo et al., 2011), la producción y diferenciación de las células Tfh (células T cooperadoras foliculares) (Kim et al., 2016), células B y la producción de anticuerpos (Kim et al., 2016). Otro beneficio descrito, con respecto al uso de los posbióticos, es la conservación de la integridad de la barrera intestinal y la protección contra patógenos, estimulando y regulando tanto el sistema inmune innato como adaptativo (Yeşilyurt et al., 2021; Zhang et al., 2019). Sin embargo, el uso de los posbióticos requiere más estudios y sus resultados pueden llegar a ser menos predecibles que con los probióticos (Wypych et al., 2019).



**Figura 6.** Posibles efectos beneficiosos de los posbióticos sobre el sistema inmunológico del huésped (Elaboración propia, 2024; creado con BioRender.com). Basado en la información de Yeşilyurt et al., 2021.

Si bien los probióticos y posbióticos pueden proveer efectos beneficiosos y llevar a cabo funciones a nivel de regulación y modulación de la respuesta inmunitaria, el mecanismo inmunoregulador aún no se tiene del todo claro. Se requieren más estudios en los que se evalúe el proceso in vivo en seres humanos, en los que se detalle el tiempo de la colonización y la reproducción de los microorganismos. Además, se debe estudiar el impacto real en la microbiota original del huésped, tomando en cuenta las diferencias causadas por agentes externos, como el estilo de vida, la dieta y la genética, así como las interacciones microbianas entre ambos grupos de microorganismos (microbiota y probióticos), para que se pueda evaluar el uso de los probióticos en nuevas aplicaciones terapéuticas y se refuerce el conocimiento en las que han sido poco descritas.

Los probióticos podrían considerarse como una opción o complemento en tratamientos más integrales para diferentes enfermedades, principalmente, en enfermedades con componentes autoinmunes. Es importante que siempre se considere la calidad de los probióticos que se consumen, ya que algunos contienen únicamente una especie probiótica, lo que puede limitar su potencial.

## CAPÍTULO IV. EJE INTESTINO-PULMÓN Y SU ASOCIACIÓN CON INFECCIONES A NIVEL RESPIRATORIO

Las infecciones de las vías respiratorias se dan por una interrupción en las defensas inmunitarias del huésped, por lo que la identificación, caracterización y manipulación de los mecanismos de regulación inmunológica en el pulmón representan unos de los mayores desafíos en el tratamiento de las enfermedades respiratorias (Samuelson, Welsh & Shellito, 2015). En el momento en que se desacredita la teoría de la esterilidad pulmonar, surgen gran cantidad de investigaciones sobre el papel de la microbiota en la salud pulmonar (Bogaert *et al.*, 2011; Dang & Marsland, 2019; Dumas *et al.*, 2018; Wypych *et al.*, 2019), se refuerza el concepto del eje intestino-pulmón (Budden *et al.*, 2017; Dang & Marsland, 2019; Zhu *et al.*, 2021) y se incentivan los estudios de las rutas de comunicación entre estos sitios anatómicos, lo cual brinda información valiosa sobre cómo la microbiota intestinal puede afectar la inmunidad respiratoria (Willis *et al.*, 2020; Wypych *et al.*, 2019; Zhu *et al.*, 2021).

Un mejor entendimiento del microbioma respiratorio permite establecer las bases importantes para el tratamiento, manejo y prevención de las enfermedades respiratorias (Taylor *et al.*, 2016). Mediante la detección de ADN bacteriano en aspirados traqueales de recién nacidos dentro de las primeras 24 horas se ha demostrado que la colonización de las vías respiratorias se da de forma inmediata al momento del nacimiento (Pattaroni *et al.*, 2018). El origen de la microbiota de las vías respiratorias está determinado por el equilibrio entre la migración microbiana del TRS a través de la micro aspiración de saliva y la eliminación microbiana causada por los mecanismos de defensa del huésped (Dickson *et al.*, 2014). La colonización por microaspiración se da de forma pasiva y en gran medida durante el sueño, cuando el tono muscular oral y faríngeo disminuyen. Lo anterior fue demostrado al observar una mayor similitud de la microbiota del tracto respiratorio inferior TRI con la de la boca, en comparación con la de las fosas nasales (Wypych *et al.*, 2019).

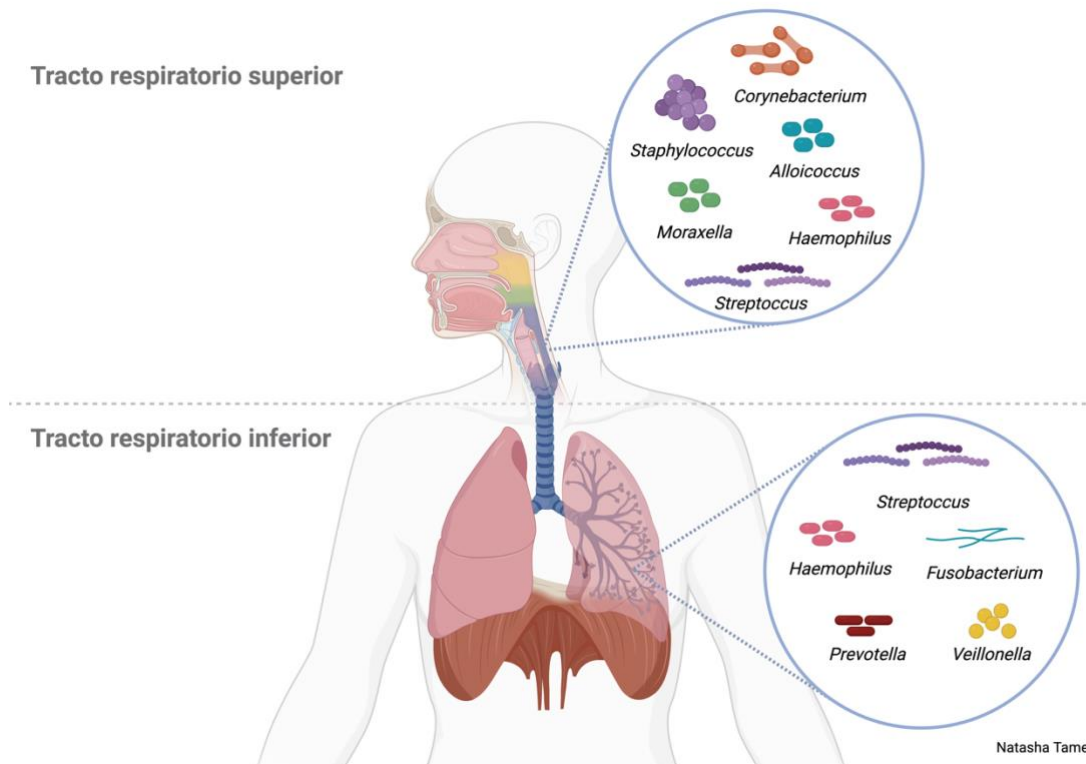
Como colonizadores iniciales de la nasofaringe, se describen los géneros *Staphylococcus* y *Corynebacterium*, que posteriormente son reemplazados por especies de *Moraxella* y *Alloiooccus* y, de manera transitoria, también pueden encontrarse

colonizando especies de *Streptococcus* y *Haemophilus* (Figura 7) (Taylor *et al.*, 2016). En cuanto al TRI, gran cantidad de estudios establecen que los pulmones de las personas sanas poseen una biomasa microbiana baja en comparación con la del TGI, conteniendo de  $10^3$ - $10^5$  bacterias por gramo de tejido, y siendo colonizados por diferentes géneros bacterianos como: *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Fusobacterium* y *Haemophilus* (Figura 7) (Wypych *et al.*, 2019). La distribución de las poblaciones microbianas que colonizan las vías respiratorias va a definirse mediante varios mecanismos inmunitarios, como la acción de las células dendríticas, los monocitos y macrófagos alveolares, así como las células linfoides innatas y las células T CD4+ que residen en el TRI (Taylor *et al.*, 2016). Estos mecanismos limitan la colonización de las diferentes poblaciones en las vías inferiores, así como el confinamiento, en gran medida, de los microorganismos en el TRS (Taylor *et al.*, 2016). A su vez, el desequilibrio en la composición microbiana respiratoria se ha relacionado con la desregulación de la respuesta inmunitaria local y a una mayor vulnerabilidad a las infecciones respiratorias (Taylor *et al.*, 2016; Vissers *et al.*, 2014).

Con respecto a las causas de disbiosis pulmonar, se ha observado que el tipo de nacimiento (cesárea o parto vaginal) puede impactar directamente en la composición del microbioma de las vías respiratorias de los bebés prematuros, en los cuales el sistema inmunológico y la fisiología pulmonar se encuentran subdesarrollados y pueden ser más susceptibles a los efectos de la exposición ambiental (Wypych *et al.*, 2019). Por ejemplo, en ratones recién nacidos, se ha demostrado que los cambios en la composición del microbioma pulmonar se asocian a la tolerancia a los alérgenos dependiente de las células T reguladoras, mediante la generación de señales necesarias para la programación de respuestas inmunitarias locales (Gollwitzer *et al.*, 2014). Además, se observó que la colonización de las vías respiratorias era necesaria para inducir la expresión del ligando PD-L1 por parte de las células dendríticas pulmonares, lo que conduce a la tolerancia a largo plazo de los alérgenos inhalados (Gollwitzer *et al.*, 2014).

En la actualidad, las investigaciones en microbioma pulmonar están iniciando, por lo que se están definiendo los géneros y especies comúnmente encontrados en este sitio anatómico. Sin embargo, al igual que el microbioma intestinal, es posible que, al profundizar la exploración de este nuevo ecosistema, se descubran diferencias entre

distintas poblaciones humanas según ubicación geográfica, diferencias genéticas y hasta diferencias causadas por el estilo de vida. De igual forma, se requieren muchas más investigaciones en las que se describa el comportamiento simbiótico del microbioma pulmonar con el resto del cuerpo humano.



**Figura 7.** Microorganismos que se encuentran colonizando el tracto respiratorio (Elaboración propia, 2024; creado con BioRender.com). Basado en la información de Taylor *et al.*, 2016; Wypych *et al.*, 2019.

La colonización de las vías respiratorias es de gran importancia en la regulación de la inmunidad local. Esto se ve reflejado en gran cantidad de estudios que han relacionado la disbiosis de las vías respiratorias con el desarrollo de infecciones (Dumas *et al.*, 2018; Flanagan *et al.*, 2007; Marsland, Trompette & Gollwitzer, 2015; Taylor *et al.*, 2016; y también se ha relacionado con la colonización asintomática de algunos patógenos pulmonares como *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* y *Haemophilus influenzae* (Teo *et al.*, 2015). En las enfermedades respiratorias, se observa frecuentemente un equilibrio alterado entre la migración y la eliminación microbiana

(Wypych *et al.*, 2019). De manera similar, las señales y los metabolitos producidos por los microorganismos comensales en el tracto respiratorio protegen al huésped contra enfermedades respiratorias, pues en modelos animales se ha observado que, en ausencia o disbiosis de la microbiota, se pueden desencadenar respuestas inmunitarias innatas y adaptativas deficientes, así como la exacerbación de infecciones pulmonares virales o bacterianas (Shahbazi *et al.*, 2020).

Durante el desarrollo embrionario, las vías respiratorias surgen del intestino anterior, por lo que comparten muchas características estructurales y fisiológicas con el TGI. Ambos sistemas presentan un epitelio luminal altamente vascularizado recubierto por moco y tejidos linfoides asociados, permitiendo así el desarrollo de las respuestas inmunitarias locales (Taylor *et al.*, 2016). La evidencia reciente confirma que la microbiota gastrointestinal juega un papel clave en la adaptación e iniciación inmunitaria, tanto en el TGI como en otros sitios de la mucosa distal, como el pulmón (Samuelson, Welsh & Shellito, 2015). Se ha observado que la microbiota intestinal, en estado de equilibrio, contribuye de manera positiva a la inmunidad pulmonar (Yeşilyurt *et al.*, 2021), y las diferencias en la colonización bacteriana intestinal pueden asociarse a diferentes patologías pulmonares (Arrieta & Finlay, 2014; Dang & Marsland, 2019; Marsland, Trompette & Gollwitzer, 2015). Por ejemplo, un estudio de bronquitis infantil demostró que el perfil intestinal de los bebés sanos estaba conformado por cuatro grupos dominantes: *Escherichia*, *Bifidobacterium*, *Enterobacter/Veillonella*, y *Bacteroides*, mientras que, en cuanto a la composición microbiana de niños con bronquitis, se observó predominio de los grupos *Enterobacter/Veillonella* y *Bacteroides* (Hasegawa *et al.*, 2016). Se estableció que los cambios en la microbiota intestinal también pueden ser causados por la infección de diferentes patógenos respiratorios (Tabla 6) (Zhu *et al.*, 2021).

A lo largo del tiempo, se han centrado los esfuerzos en comprender el microbioma intestinal y su relación con la salud humana. Sin embargo, actualmente hay más evidencia sobre el impacto de otros microbiomas, como el pulmonar (Gollwitzer *et al.*, 2014; Samuelson, Welsh & Shellito, 2015; Taylor *et al.*, 2016). Se ha demostrado que, al igual que el microbioma intestinal, el microbioma pulmonar está estrechamente relacionado con la regulación de la inmunidad local y, posiblemente, con la inmunidad

sistémica en el ser humano (Gollwitzer *et al.*, 2014; Samuelson, Welsh & Shellito, 2015; Yeşilyurt *et al.*, 2021). Esto refuerza la idea de que el microbioma actúa de manera simbiótica, promoviendo y manteniendo la salud del huésped. Sería valioso considerar el estudio a profundidad de estos otros ecosistemas, en los que se analice, al igual que con el microbioma intestinal, su población microbiana detallada en diferentes condiciones y las interacciones con el resto del ecosistema. Con estos hallazgos, se fortalece la hipótesis de que el microbioma intestinal está estrechamente relacionado al microbioma pulmonar y a la inmunidad local de este órgano, de manera que ambos se encuentran en constante comunicación y el desequilibrio en alguno puede tener consecuencias en el otro.

**Tabla 6.** Cambios en la microbiota intestinal asociados a la infección por diferentes patógenos respiratorios.

<b>Patógenos respiratorios</b>	<b>Cambios en microbiota intestinal</b>
Virus Respiratorio Sincitial	Disminución de Firmicutes. Aumento de Clostridiales, <i>Odoribacteraceae</i> , <i>Lactobacillaceae</i> y <i>Actinomyces</i> .
Virus Influenza	Disminución de <i>Akkermansia</i> , <i>Desulfovibrio</i> y <i>Lactobacillus</i> . Aumento de <i>Enterobacter</i> .
<i>Mycoplasma</i>	Disminución de <i>Bifidobacterium</i> y <i>Lactobacillus</i> . Aumento de <i>Colibacillus</i> .
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Disminución de <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> y Bacteroidetes. Aumento de <i>Colibacillus</i> .
<i>Staphylococcus aureus</i>	Disminución de bacterias anaerobias. Aumento de <i>Enterococcus</i> , <i>Clostridioides perfringens</i> y bacterias aerobias.
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Disminución de <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Bifidobacteriaceae</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> . Aumento de <i>Prevotella</i> , <i>Enterococcus</i> .

Tomado de Zhu *et al.*, 2021.

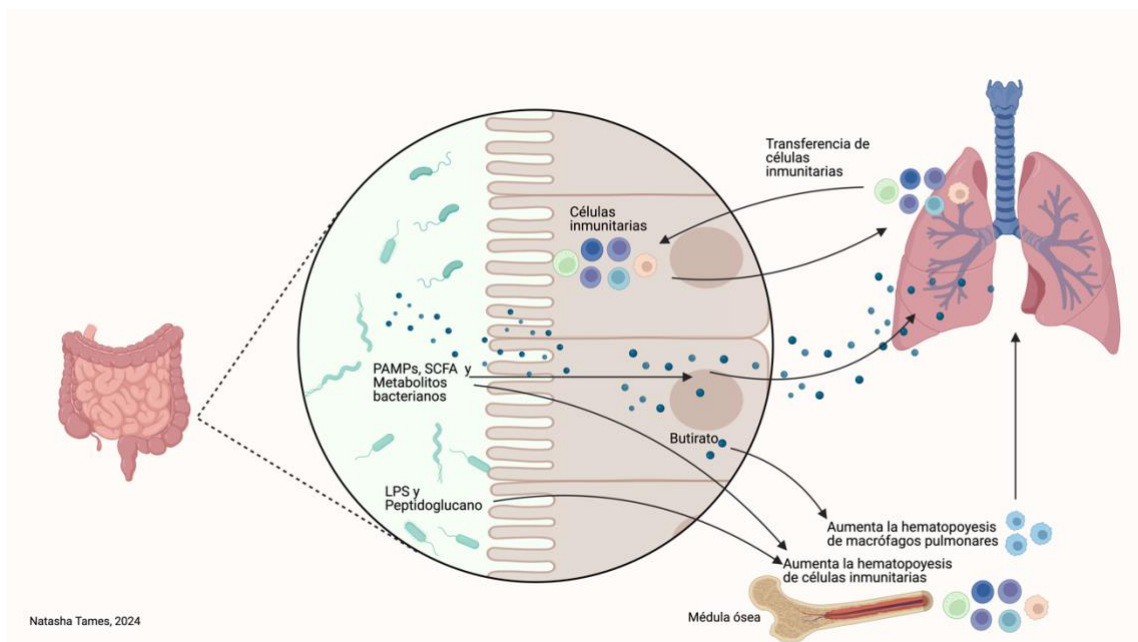


En cuanto a la relación entre el microbioma intestinal y el pulmonar, se involucra directamente la migración de las células inmunitarias desde el intestino hacia las vías respiratorias a través de la circulación sanguínea (Wypych *et al.*, 2019). Esta interacción entre el intestino y los pulmones se comporta de manera bidireccional y la estrecha relación entre ambos sistemas puede evidenciarse cuando se identifican manifestaciones respiratorias en muchos trastornos gastrointestinales. Por ejemplo, el 50% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, la cual cursa con alteraciones en la composición del microbioma intestinal, tienen una función pulmonar disminuida, la cual se manifiesta después de la aparición de la enfermedad, reforzando la idea que puede deberse al trastorno intestinal (Songür *et al.*, 2003). Al ser un sistema bidireccional, se evidencia que gran cantidad de infecciones respiratorias cursan con manifestaciones gastrointestinales. Esto también se ha demostrado en experimentos en los que, al infectar animales con LPS vía traqueal, se producen alteraciones en la microbiota intestinal (Wypych *et al.*, 2019). A su vez, Li *et al.*, 2019 concluyen que el desequilibrio microbiano en el intestino de pacientes pediátricos está asociado con infecciones recurrentes en el tracto respiratorio, demostrando una mayor incidencia de patógenos oportunistas como *Enterococcus*.

Como se puede observar en la Figura 8, los componentes microbianos solubles como los PAMPs, el peptidoglicano, el LPS y los metabolitos microbianos intestinales, pueden ser transportados a través de la circulación y funcionar como un medio de comunicación entre ambas microbiotas. Por ejemplo, los SCFA producidos por la microbiota intestinal pueden actuar como moléculas de señalización, tanto de forma local como sistémica, para mantener el equilibrio inmunológico (Fukuda *et al.*, 2011; Macia *et al.*, 2015). Estos alcanzan los diferentes sitios anatómicos mediante la circulación sistémica, donde posteriormente pueden inducir la respuesta inmunitaria (Wypych *et al.*, 2019; Shahbazi *et al.*, 2020). Esto sucede mediante la regulación de la actividad de los interferones por parte de las bacterias intestinales, los cuales resultan cruciales en la respuesta inmune contra la mayoría de los virus pulmonares (Shahbazi *et al.*, 2020). Así mismo, la transferencia de células inmunitarias entre ambos órganos permite desempeñar una mejor capacidad del huésped para combatir infecciones (Wypych *et al.*, 2019). Por ejemplo, es necesaria la detección de bacterias comensales por parte de las células dendríticas intestinales, con el fin de preparar las células linfoides innatas ILC3

productoras de IL-22 para su migración hacia los pulmones, en donde protegen contra la neumonía (Gray *et al.*, 2017).

En cuanto a los metabolitos bacterianos, se ha observado que algunos de estos (por ejemplo, el butirato) pueden conferir protección contra la infección por el Virus de la Influenza, al aumentar la hematopoyesis de los precursores de macrófagos pulmonares (monocitos Ly6c) y, a su vez, combatir la patología causada por la infiltración de neutrófilos (Trompette *et al.*, 2018). Otros metabolitos, como la desaminotirosina, protege a los ratones contra las infecciones de este virus mediante el aumento de la producción de interferón tipo I (Steed *et al.*, 2017). Mediante experimentos de transferencia de microbiota disbiótica, se ha confirmado que los cambios en las comunidades bacterianas intestinales pueden influir en la evolución y resultados de las enfermedades a nivel pulmonar (Sencio *et al.*, 2021). Se observó que, en estado de enfermedad, las células tipo TH17, con receptores específicos de bacterias filamentosas intestinales, migran al tracto respiratorio y contribuyen a la patología pulmonar (Bradley *et al.*, 2017).



**Figura 8.** Principales vías de comunicación en el eje intestino-pulmón que favorecen la inmunidad pulmonar (Elaboración propia, 2024; creado con BioRender.com). Basado en la información de Wypych *et al.*, 2019; Shahbazi *et al.*, 2020.

En términos generales, las infecciones en cualquier superficie mucosa suceden en torno al microbioma del sitio anatómico y las interacciones con el huésped, lo que puede facilitar la infección y la patogénesis de los microorganismos que integran la microbiota. Las investigaciones en este tema han evidenciado el papel del microbioma respiratorio en la modulación y gravedad de las enfermedades (Mahooti *et al.*, 2019; Merenstein, Bushman & Collman, 2022; Lee *et al.*, 2019; Lloréns-Rico *et al.*, 2021). Sin embargo, la composición microbiana en pacientes con infecciones pulmonares agudas ha sido poco estudiada debido a la corta duración de estas enfermedades (Dumas *et al.*, 2018). Como se ha mencionado anteriormente, la perturbación del microbioma normal puede contribuir en la susceptibilidad y patogénesis de las enfermedades respiratorias.

El microbioma del TRS se puede ver alterado en diferentes condiciones del huésped, como en enfermedad pulmonar, infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana, y en pacientes fumadores (Beck *et al.*, 2015; Charlson *et al.*, 2010; Kaul *et al.*, 2020). De manera similar, el microbioma del TRI se puede alterar en condiciones como: asma, fibrosis pulmonar, fibrosis quística, neumonía, enfermedad pulmonar obstructiva, y cuando existe exposición a ventilación mecánica, asociándose a posibles lesiones pulmonares agudas, en donde la composición y carga bacteriana se correlaciona con la inflamación local, e incluso sistémica (Fromentin *et al.*, 2021; Merenstein, Bushman & Collman, 2022; Pragman *et al.*, 2012; Surette, 2014;). También se podría predecir el pronóstico en pacientes críticos con ventilación mecánica y el síndrome de dificultad respiratoria aguda, o el desarrollo del síndrome posterior a un traumatismo en el que se altere la composición microbiana (Merenstein, Bushman & Collman, 2022).

Con respecto a las infecciones virales, en estado de inflamación y en disbiosis pulmonar, se aumenta la vulnerabilidad a infecciones por virus como el Virus Influenza y Virus Respiratorio Sincitial (Lee *et al.*, 2019; Rosas-Salazar *et al.*, 2016). A su vez, la infección viral puede alterar al microbioma, resultando en una serie de interacciones bidireccionales (Merenstein, Bushman & Collman, 2022), por ejemplo, en la infección por el Virus Influenza, se predispone el tracto respiratorio a infecciones bacterianas secundarias, responsables de una mayor morbilidad y mortalidad del cuadro clínico (Merenstein *et al.*, 2021). Se ha demostrado que las infecciones por el Virus Influenza cursan con un aumento significativo de *Enterobacteriaceae* y, a su vez, una disminución

de *Lactobacillus* y *Lactococcus* en el intestino (Yeşilyurt *et al.*, 2021). Igualmente se ha puesto en evidencia la modulación de la respuesta inmune adaptativa al administrar *Bifidobacterium bifidum* en ratones con influenza (Mahooti *et al.*, 2019), así como la disminución de la respuesta inflamatoria y la reducción de las lesiones pulmonares en ratones a los que se les administró *Lactobacillus acidophilus*, posterior a la inoculación con *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* (Shoaib *et al.*, 2019). También se ha estudiado la posible actividad antiviral de *Lactobacillus gasseri*, al estimular la disminución en la producción de citoquinas proinflamatorias en la infección causada por el Virus Respiratorio Sincitial (Eguchi *et al.*, 2019). Además, los experimentos de transmisión comunitaria han encontrado que una mayor colonización por *Streptococcus spp* y *Prevotella spp* pueden asociarse a una menor probabilidad de infección por Influenza tipo A (Merenstein, Bushman & Collman, 2022).

Durante la pandemia del COVID-19 se volvió relevante investigar sobre la asociación entre el microbioma intestinal o del tracto respiratorio y la gravedad de una enfermedad como la producida por el SARS-CoV-2. Por ejemplo, se identificó que el receptor ACE2, descrito como el sitio específico de inserción para el virus SARS-CoV-2, es un gen que se estimula mediante la producción de interferón, el cual podría ser modulado por el microbioma respiratorio e intestinal, alterando el progreso de la infección en los pacientes (Merenstein *et al.*, 2021). En esta línea, diferentes estudios han examinado el microbioma de TR en busca de asociaciones con la severidad del cuadro clínico (Merenstein *et al.*, 2021; Lloréns-Rico *et al.*, 2021; Shilts *et al.*, 2022; Yamamoto *et al.*, 2021;). Algunos han logrado evidenciar cambios en el microbioma en pacientes con manifestaciones severas de la enfermedad (Lloréns-Rico *et al.*, 2021; Shilts *et al.*, 2022). Sin embargo, los taxones específicos asociados a la enfermedad grave han sido inconsistentes, principalmente debido a las diferencias normales entre pacientes y a las metodologías de secuenciación utilizadas en el análisis del microbioma, además de la posible disbiosis causada directamente por el virus. Se pueden rescatar y valorar diferentes patrones en los que se disminuyen las bacterias comensales como *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Neisseria*, *Rothia*, *Prevotella*, y se aumentan las poblaciones de bacterias patógenas comúnmente conocidas como *Salmonella*, *Serratia* y *Pseudomonadaceae* a nivel intestinal (Shilts *et al.*, 2022).

En los análisis del microbioma orofaríngeo de los pacientes infectados con COVID-19, se ha encontrado que está conformado principalmente por los filos Proteobacteria, Firmicutes y Bacteroidota, específicamente los géneros *Prevotella*, *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Veillonella* y *Actinomyces* (Merenstein, Bushman & Collman, 2022). Además, Merenstein *et al.* 2021 encontraron modificaciones importantes en composición y diversidad del microbioma orofaríngeo, en las que se observó poca diversidad bacteriana y un aumento en el crecimiento de microorganismos potencialmente patógenos, al comparar las muestras endotraqueales de los pacientes hospitalizados con COVID-19, versus los pacientes hospitalizados sin COVID-19. Estas comunidades microbianas se asociaron a diferentes perfiles inmunológicos sistémicos que funcionan como marcadores de severidad, por ejemplo, el índice de linfocitos/neutrófilos.

El microbioma intestinal también ha sido considerado en la modulación de la gravedad de la enfermedad del COVID-19. En varios estudios, se confirma la disbiosis intestinal en los pacientes con COVID-19 (Lloréns-Rico *et al.*, 2021; Shilts *et al.*, 2022; Yamamoto *et al.*, 2021). Sin embargo, se debe considerar que algunos de los factores de riesgo de gravedad de COVID-19, como la obesidad, asma y diabetes, también se ha descrito que cursan con disbiosis intestinal, por lo que es difícil realizar la correlación única del eje intestino-pulmón para este cuadro clínico específico (Merenstein, Bushman & Collman, 2022).

Con respecto a las infecciones pulmonares de origen bacteriano, en ratones GF se ha determinado el rol positivo de la microbiota en la infecciones bacterianas agudas. Por ejemplo, se ha observado que estos animales son más susceptibles a la infección pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* y *Klebsiella pneumoniae* (Dumas *et al.*, 2018). De igual forma, pueden desarrollar neumonías más graves causadas por *E. coli* debido a la reducción en el número de macrófagos alveolares y actividad reducida de los receptores TLR (Enjeti *et al.*, 2023). Por otro lado, las bacterias filamentosas intestinales presentes en la microbiota intestinal han demostrado un papel protector al aumentar la secreción de IL-22 durante la infección pulmonar por *Staphylococcus aureus* (McAleer & Kolls, 2018).

Se han realizado experimentos en los que se trataron ratones con antibióticos en busca de provocar algún tipo de disbiosis para evaluar el papel de la microbiota en la resistencia a las infecciones pulmonares, encontrando susceptibilidad a la infección por *S. pneumoniae* y *K. pneumoniae* (Dumas *et al.*, 2018). Específicamente, en los ratones infectados con *S. pneumoniae*, se observó una mayor carga bacteriana en pulmones, así como niveles disminuidos de IL-10 y TNF comparados con los controles. Los macrófagos alveolares de estos ratones se encontraron hiporeactivos a los ligandos de TLR y con capacidad disminuida de fagocitosis (McAleer & Kolls, 2018). Igualmente, se disminuyó la producción de citoquinas pulmonares, la cual logra ser restablecida posterior al trasplante de microbiota fecal por medio de sonda oral (Dumas *et al.*, 2018). Hay que considerar que, en este tipo de ensayos, existe incertidumbre sobre si se elimina la microbiota pulmonar de forma parcial o total, y que muy probablemente se ve afectada la microbiota intestinal. Esto refuerza la propuesta de que el uso de antibióticos puede causar alteraciones en la respuesta inmunitaria y desencadenar susceptibilidad a otras infecciones.

En cuanto a la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, se ha relacionado la disbiosis intestinal como un factor importante en la patogénesis y presentación clínica de la enfermedad. Estudios en ratones han demostrado que la infección pulmonar por este patógeno puede causar rápidamente disbiosis intestinal, específicamente, en los Clostridiales y Bacteroidetes (Enjeti *et al.*, 2023). En niños, se ha observado que los pacientes con tuberculosis pulmonar tienen menor diversidad bacteriana intestinal, con aumento de la población de *Prevotella* y *Enterococcus*, así como disminución de *Ruminococcaceae*, *Bifidobacteriaceae* y *Faecalibacterium prausnitzii*, en comparación con los niños no infectados (Zhu *et al.*, 2021). De forma general, en pacientes con tuberculosis recurrente, se ha observado que las bacterias del filo Actinobacteria y las proteobacterias (*E. coli*) tienden a aumentar, mientras que se produce la disminución de los Bacteroidetes y Firmicutes (*Lachnospira* y *Roseburia*) (Luo *et al.*, 2017). Además, se ha evidenciado que se disminuye la producción de SCFA en pacientes con tuberculosis recurrente, lo que limita las respuestas inmunitarias tipo Th17 y la producción de IFN $\gamma$  y la IL-17, desregulando negativamente la respuesta inmunológica contra *M. tuberculosis* (Enjeti *et al.*, 2023).

Es importante tener presente el papel del microbioma intestinal y pulmonar en las infecciones respiratorias, fomentando hábitos saludables que permitan el correcto balance microbiano en estos ecosistemas. De la misma forma, es importante contemplar los efectos de los tratamientos antibióticos, usualmente utilizados en las infecciones respiratorias, como causantes de disbiosis intestinal, todas sus consecuencias inmunitarias descritas y los posibles efectos sobre infecciones actuales o futuras.

En este capítulo, se logra describir las diferentes interacciones y vías de comunicación del eje intestino-pulmón con el sistema inmunológico, las cuales resultan fundamentales para la salud del huésped, desarrollando y modulando la respuesta inmunitaria frente a diferentes patógenos, y estableciendo el rol del microbioma en el desarrollo y la patogénesis de diferentes infecciones pulmonares. Esto ha aumentado el interés por este "nuevo ecosistema", del cual aún hay aspectos por explorar y profundizar. Por ejemplo, las interacciones entre los microorganismos, su composición en diferentes escenarios y etapas de la vida del ser humano, entre otros.

## LIMITACIONES

Dentro de las limitaciones, se debe considerar que, para cumplir con los objetivos de este trabajo, solamente se tomaron en cuenta las comunidades bacterianas que conforman al microbioma y sus efectos directos sobre la inmunidad del huésped. Se ha omitido el abordaje de las comunidades de hongos, virus y parásitos, que, de igual forma, colonizan el cuerpo humano, son parte esencial del microbioma y del correcto funcionamiento del ecosistema al que pertenecen todos estos microorganismos. Al analizar los hallazgos y datos descritos en la bibliografía sobre el microbioma, se debe tener en consideración que los cambios, alteraciones o hallazgos de cada estudio dependen de múltiples factores, como las diferencias geográficas, culturales y genéticas, las cuales van a estar relacionadas directamente con la composición de un “microbioma sano o normal”.

Durante la revisión bibliográfica de este tema, se hizo evidente que hay suficiente información sobre la composición bacteriana del microbioma, gracias a estudios realizados en distintas poblaciones mediante métodos de secuenciación en muestras humanas. No obstante, los hallazgos de las interacciones entre las poblaciones microbianas y el sistema inmunitario, las consecuencias de la disbiosis sobre la salud, y los efectos de los antibióticos y probióticos sobre la respuesta inmunitaria, han sido evidenciados únicamente en modelos murinos. Si bien estos modelos son ampliamente utilizados para extrapolar resultados a los seres humanos, siguen siendo análisis realizados en un ambiente controlado y menos complejo que el cuerpo humano, lo que puede influir en los resultados.

Al realizar la búsqueda de publicaciones sobre microbioma, es desafiante la gran cantidad de artículos disponibles y el número considerable de hallazgos que se han publicado, por lo que en este trabajo se buscó delimitar el tema a la relación: microbioma-sistema inmunológico. La revisión bibliográfica se orientó hacia las infecciones respiratorias, extrayendo la información a criterio propio, en busca de cumplir con los objetivos establecidos para este trabajo.



## CONCLUSIONES

Los hallazgos presentados confirman el papel indispensable del microbioma intestinal en el correcto desarrollo y modulación de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa. Esto sucede mediante la interacción de las bacterias que colonizan el intestino y los metabolitos producidos. Estos metabolitos y péptidos producidos por las bacterias intestinales desempeñan funciones clave, tanto localmente en el intestino como de manera sistémica, al estimular las diferentes respuestas inmunológicas en la circulación sanguínea. En resumen, el microbioma intestinal modula las respuestas inmunológicas Th1, Th2 y Th17, estimulando la maduración de las células inmunológicas, la producción de anticuerpos y nuevas células inmunitarias, así como el reclutamiento de células activas y el equilibrio de las poblaciones celulares. Por esta razón, es necesario reconocer el papel fundamental que desempeña el microbioma en el bienestar del ser humano, siendo esencial mantenerlo en equilibrio para que cumpla sus funciones que tanto benefician la salud humana.

Un disruptor importante del equilibrio del microbioma intestinal es el uso de antibióticos. Aunque son medicamentos necesarios para eliminar las infecciones bacterianas, su uso inadecuado e indiscriminado es un problema que se presenta a nivel mundial. Además, se subestima el impacto de los antibióticos sobre la microbiota y las consecuencias en la salud humana. Principalmente, el uso de antibióticos resulta en desequilibrio de las poblaciones bacterianas, reduciendo o eliminando poblaciones, disminuyendo la diversidad bacteriana y afectando la capacidad metabólica de la microbiota. Esta disbiosis afecta negativamente el funcionamiento del sistema inmunológico, de manera que interfiere en los procesos de eliminación de patógenos y desencadena respuestas inmunitarias humoral y celular alteradas. Este tipo de hallazgos permite concientizar aún más sobre el uso responsable de los antibióticos, de manera que se prescriban únicamente cuando sean necesarios y considerando su impacto sobre la microbiota intestinal y la salud del huésped.

El aumento del interés en el estudio del microbioma ha impulsado la investigación en los probióticos, de manera que se han descrito diversas cepas bacterianas y sus interacciones con el cuerpo humano. Se ha demostrado que tanto las cepas probióticas

como los metabolitos producidos por estas bacterias, cumplen diversas funciones en pro de la salud del ser humano. En este sentido, se destaca la protección contra patógenos y la capacidad de modulación del sistema inmunitario, de manera similar a como lo realiza la microbiota residente. Además, se ha observado que el uso de probióticos puede mitigar o prevenir la disbiosis intestinal. Por lo tanto, se sugiere el uso de los probióticos como una herramienta para apoyar la salud y el equilibrio del microbioma intestinal, así como la salud general del huésped.

Por último, se evidencia que el tracto respiratorio está colonizado con su propia microbiota formando su propio ecosistema, distinto al del intestino, pero igual de importante para la salud del huésped. Al igual que el microbioma intestinal, el microbioma respiratorio cumple funciones esenciales y la disbiosis puede tener efectos adversos en la salud. Los hallazgos en microbiomas distintos al intestinal han mejorado nuestro entendimiento sobre cómo diversas bacterias desempeñan funciones específicas, demostrando su impacto en actividades fisiológicas del cuerpo. De esta forma, se ha descrito la comunicación estrecha y bidireccional entre ambos microbiomas, a través de la producción de metabolitos y la circulación sanguínea.

Se concluye que el microbioma intestinal tiene un papel crucial en la salud del huésped, el desarrollo, la modulación y el correcto funcionamiento del sistema inmunológico, existiendo una influencia directa del microbioma intestinal sobre la inmunidad pulmonar para la prevención y el manejo de infecciones virales y bacterianas. La alteración del equilibrio microbiano intestinal va a tener un impacto significativo en la salud pulmonar, destacando la importancia de un microbioma sano para la salud integral del ser humano.

## BIBLIOGRAFÍA

Alarcón, P., González, M., & Castro, É. (2016). Rol de la microbiota gastrointestinal en la regulación de la respuesta inmune. *Revista médica de Chile*, 144, 910-916.

Al Nabhani, Z., & Eberl, G. (2020). Imprinting of the immune system by the microbiota early in life. *Mucosal Immunology*, 13(2), 183–189. <https://doi.org/10.1038/s41385-020-0257-y>

Arrieta, M. C., & Finlay, B. (2014). The intestinal microbiota and allergic asthma. *Journal of Infection*, 69(S1), 53–55. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2014.07.015>

Arrieta, M. C., Stiemsma, L. T., Amenyogbe, N., Brown, E. M., & Finlay, B. (2014). The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Frontiers in immunology*, 5, 427. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00427>

Atarashi, K., Tanoue, T., Shima, T., Imaoka, A., Kuwahara, T., Momose, Y., Cheng, G., Yamasaki, S., Saito, T., Ohba, Y., Taniguchi, T., Takeda, K., Hori, S., Ivanov, I. I., Umesaki, Y., Itoh, K., & Honda, K. (2011). Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science*, 331(6015), 337–341. <https://doi.org/10.1126/science.1198469>

Beck, J. M., Schloss, P. D., Venkataraman, A., Twigg, H., Jablonski, K. A., Bushman, F. D., Campbell, T. B., Charlson, E. S., Collman, R. G., Crothers, K., Curtis, J. L., Drews, K. L., Flores, S. C., Fontenot, A. P., Foulkes, M. A., Frank, I., Ghedin, E., Huang, L., Lynch, S. V., ... Young, V. B. (2015). Multicenter comparison of lung and oral microbiomes of HIV-infected and HIV-uninfected individuals. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 192(11), 1335–1344. <https://doi.org/10.1164/rccm.201501-0128OC>

Bender, K. O., Garland, M., Ferreyra, J. A., Hryckowian, A. J., Child, M. A., Puri, A. W., Solow-Cordero, D. E., Higginbottom, S. K., Segal, E., Banaei, N., Shen, A., Sonnenburg, J. L., & Bogyo, M. (2015). A small-molecule antivirulence agent for treating *Clostridium*

*difficile* infection. *Science Translational Medicine*, 7(306).  
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aac9103>

Blalock, J. E., & Smith, E. M. (2007). Conceptual development of the immune system as a sixth sense. *Brain, Behavior, and Immunity*, 21(1), 23–33.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.09.004>

Boyle, R. J., Robins-Browne, R. M., & Tang, M. L. (2006). Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *American Journal of Clinical Nutrition*, 83(6), 1256–1264.  
<https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/83/6/1256/4632996>

Bradley, C. P., Teng, F., Felix, K. M., Sano, T., Naskar, D., Block, K. E., Huang, H., Knox, K. S., Littman, D. R., & Wu, H. J. J. (2017). Segmented Filamentous Bacteria Provoke Lung Autoimmunity by Inducing Gut-Lung Axis Th17 Cells Expressing Dual TCRs. *Cell Host and Microbe*, 22(5), 697-704.e4. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.10.007>

Briseño, M., Sánchez, K., Alvarez, M., González, L., Ramos, M., & Andrade, J. (2018). Homeostasis intestinal: colaboracion del sistema inmune con la microbiota. *Revista Médica MD*, 9(4), 337–340.

Bogaert, D., Keijser, B., Huse, S., Rossen, J., Veenhoven, R., van Gils, E., Bruin, J., Montijn, R., Bonten, M., & Sanders, E. (2011). Variability and diversity of nasopharyngeal microbiota in children: A metagenomic analysis. *PLoS ONE*, 6(2).  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017035>

Brown, R. L., & Clarke, T. B. (2017). The regulation of host defences to infection by the microbiota. *Immunology*, 150(1), 1–6. <https://doi.org/10.1111/imm.12634>

Budden, K. F., Gellatly, S. L., Wood, D. L. A., Cooper, M. A., Morrison, M., Hugenholtz, P., & Hansbro, P. M. (2017). Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nature Reviews Microbiology*, 15(1), 55–63.  
<https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.142>

Cani, P. D. (2018). Human gut microbiome: Hopes, threats, and promises. *Gut*, *67*(9), 1716–1725. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316723>

Capuco, A., Urits, I., Hasoon, J., Chun, R., Gerald, B., Wang, J. K., Kassem, H., Ngo, A. L., Abd-Elsayed, A., Simopoulos, T., A. D., & Viswanath, O. (2020). Current Perspectives on Gut Microbiome Dysbiosis and Depression. *Advances in Therapy*, *37*, 1328–1346. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.11865615>

Cebra, J. (1999). Influences of microbiota on intestinal immune system development. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *69*(5), 1046–1051.

Cerf-Bensussan, N., & Gaboriau-Routhiau, V. (2010). The immune system and the gut microbiota: Friends or foes? *Nature Reviews Immunology*, *10*(10), 735–744. <https://doi.org/10.1038/nri2850>

Charlson, E. S., Chen, J., Custers-Allen, R., Bittinger, K., Li, H., Sinha, R., Hwang, J., Bushman, F. D., & Collman, R. G. (2010). Disordered microbial communities in the upper respiratory tract of cigarette smokers. *PLoS ONE*, *5*(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015216>

Cox, L. M., Yamanishi, S., Sohn, J., Alekseyenko, A. V., Leung, J. M., Cho, I., Kim, S. G., Li, H., Gao, Z., Mahana, D., Zárate Rodríguez, J. G., Rogers, A. B., Robine, N., Loke, P., & Blaser, M. J. (2014). Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell*, *158*(4), 705–721. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.05.052>

Dang, A. T., & Marsland, B. J. (2019). Microbes, metabolites, and the gut–lung axis. *Mucosal Immunology*, *12*(4), 843–850. <https://doi.org/10.1038/s41385-019-0160-6>

D'Argenio, V., & Salvatore, F. (2015). The role of the gut microbiome in the healthy adult status. *Clinica Chimica Acta*, *451*, 97–102. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.01.003>

Das, B., & Nair, G. B. (2019). Homeostasis and dysbiosis of the gut microbiome in health and disease. *Journal of biosciences*, *44*(5), 117. <https://doi.org/10.1007/s12038-019-9926-y>

Degruttola, A. K., Low, D., Mizoguchi, A., & Mizoguchi, E. (2016). Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models. *Inflammatory Bowel Diseases*, *22*(5), 1137–1150. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000750>

de la Fuente-Núñez, C., Reffuveille, F., Haney, E. F., Straus, S. K., & Hancock, R. E. W. (2014). Broad-Spectrum Anti-biofilm Peptide That Targets a Cellular Stress Response. *PLoS Pathogens*, *10*(5). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004152>

Dickson, R. P., Erb-Downward, J. R., & Huffnagle, G. B. (2014). Towards an ecology of the lung: New conceptual models of pulmonary microbiology and pneumonia pathogenesis. *The Lancet Respiratory Medicine*, *2*(3), 238–246. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70028-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70028-1)

Dimmitt, R. A., Staley, E. M., Chuang, G., Tanner, S. M., Soltau, T. D., & Lorenz, R. G. (2010). Role of postnatal acquisition of the intestinal microbiome in the early development of immune function. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *51*(3), 262–273. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181e1a114>

Dumas, A., Bernard, L., Poquet, Y., Lugo-Villarino, G., & Neyrolles, O. (2018). The role of the lung microbiota and the gut–lung axis in respiratory infectious diseases. *Cellular Microbiology*, *20*(12), 1-9. <https://doi.org/10.1111/cmi.12966>

Eguchi, K., Fujitani, N., Nakagawa, H., & Miyazaki, T. (2019). Prevention of respiratory syncytial virus infection with probiotic lactic acid bacterium *Lactobacillus gasseri* SBT2055. *Scientific Reports*, *9*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39602-7>

Enjeti, A., Sathkumara, H. D., & Kupz, A. (2023). Impact of the gut-lung axis on tuberculosis susceptibility and progression. *Frontiers in Microbiology*, *14*, <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1209932>

Flanagan, J. L., Brodie, E. L., Weng, L., Lynch, S. V., Garcia, O., Brown, R., Hugenholtz, P., DeSantis, T. Z., Andersen, G. L., Wiener-Kronish, J. P., & Bristow, J. (2007). Loss of bacterial diversity during antibiotic treatment of intubated patients colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Clinical Microbiology*, *45*(6), 1954–1962. <https://doi.org/10.1128/JCM.02187-06>

Francino, M. P. (2016). Antibiotics and the human gut microbiome: Dysbioses and accumulation of resistances. *Frontiers in Microbiology*, *6*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01543>

Fromentin, M., Ricard, J. D., & Roux, D. (2021). Respiratory microbiome in mechanically ventilated patients: a narrative review. *Intensive Care Medicine*, *47*(3), 292–306. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06338-2>

Fukuda, S., Toh, H., Hase, K., Oshima, K., Nakanishi, Y., Yoshimura, K., Tobe, T., Clarke, J. M., Topping, D. L., Suzuki, T., Taylor, T. D., Itoh, K., Kikuchi, J., Morita, H., Hattori, M., & Ohno, H. (2011). Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature*, *469*(7331), 543–549. <https://doi.org/10.1038/nature09646>

Garrido-Mesa, J., Rodríguez-Nogales, A., Algieri, F., Vezza, T., Hidalgo-Garcia, L., Garrido-Barros, M., Utrilla, M. P., Garcia, F., Chueca, N., Rodriguez-Cabezas, M. E., Garrido-Mesa, N., & Gálvez, J. (2018). Immunomodulatory tetracyclines shape the intestinal inflammatory response inducing mucosal healing and resolution. *British Journal of Pharmacology*, *175*(23), 4353–4370. <https://doi.org/10.1111/bph.14494>

Gensollen, T., Iyer, S. S., Kasper, D. L., & Blumberg, R. S. (2016). How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*, *352*(6285), 539–543. <http://science.sciencemag.org/>

George, K. R., Patra, J. K., Gouda, S., Park, Y., Shin, H. S., & Das, G. (2018). Benefaction of probiotics for human health: A review. *Journal of Food and Drug Analysis*, *26*(3), 927–939. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.01.002>

Gilbert, J. A., Blaser, M. J., Caporaso, J. G., Jansson, J. K., Lynch, S. V., & Knight, R. (2018). Current understanding of the human microbiome. *Nature medicine*, *24*(4), 392-400. <https://doi.org/10.1038/nm.4517>

Gray, J., Oehrle, K., Worthen, G., Alenghat, T., Whitsett, J., & Deshmukh, H. (2017). Intestinal commensal bacteria mediate lung mucosal immunity and promote resistance of newborn mice to infection. *Science Translational Medicine*, *9*(376). <http://stm.sciencemag.org/>

Greene, S. E., Pinkner, J. S., Chorell, E., Dodson, K. W., Shaffer, C. L., Conover, M. S., Livny, J., Hadjifrangiskou, M., Almqvist, F., & Hultgren, S. J. (2014). Pilicide ec240 disrupts virulence circuits in uropathogenic *Escherichia coli*. *MBio*, *5*(6). <https://doi.org/10.1128/mBio.02038-14>

Greenwood, C., Morrow, A. L., Lagomarcino, A. J., Altaye, M., Taft, D. H., Yu, Z., Newburg, D. S., Ward, D. V., & Schibler, K. R. (2014). Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of *Enterobacter*. *Journal of Pediatrics*, *165*(1), 23–29. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.01.010>

Gollwitzer, E. S., Saglani, S., Trompette, A., Yadava, K., Sherburn, R., McCoy, K. D., Nicod, L. P., Lloyd, C. M., & Marsland, B. J. (2014). Lung microbiota promotes tolerance to allergens in neonates via PD-L1. *Nature Medicine*, *20*(6), 642–647. <https://doi.org/10.1038/nm.3568>

Hasegawa, K., Linnemann, R. W., Mansbach, J. M., Ajami, N. J., Espinola, J. A., Petrosino, J. F., Piedra, P. A., Stevenson, M. D., Sullivan, A. F., Thompson, A. D., & Camargo, C. A. (2016). The Fecal Microbiota Profile and Bronchiolitis in Infants. In *PEDIATRICS*, *138*( 1). <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0218>

Heintz-Buschart, A., & Wilmes, P. (2018). Human Gut Microbiome: Function Matters. *Trends in Microbiology*, *26*(7), 563–574. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.11.002>



Jovel, J., Dieleman, L. A., Kao, D., Mason, A. L., & Wine, E. (2018). The Human Gut Microbiome in Health and Disease. *Metagenomics: Perspectives, Methods, and Applications*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102268-9.00010-0>

Kamada, N., & Núñez, G. (2013). Role of the Gut Microbiota in the Development and Function of Lymphoid Cells. *The Journal of Immunology*, *190*(4), 1389–1395. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1203100>

Kaul, D., Rathnasinghe, R., Ferres, M., Tan, G. S., Barrera, A., Pickett, B. E., Methe, B. A., Das, S., Budnik, I., Halpin, R. A., Wentworth, D., Schmolke, M., Mena, I., Albrecht, R. A., Singh, I., Nelson, K. E., García-Sastre, A., Dupont, C. L., & Medina, R. A. (2020). Microbiome disturbance and resilience dynamics of the upper respiratory tract during influenza A virus infection. *Nature Communications*, *11*(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16429-9>

Kim, M., Qie, Y., Park, J., & Kim, C. H. (2016). Gut Microbial Metabolites Fuel Host Antibody Responses. *Cell Host and Microbe*, *20*(2), 202–214. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.07.001>

Konstantinidis, T., Tsigalou, C., Karvelas, A., Stavropoulou, E., Voidarou, C., & Bezirtzoglou, E. (2020). Effects of antibiotics upon the gut microbiome: A review of the literature. *Biomedicines*, *8*(11), 1–15. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8110502>

Kunz, A. N., Noel, J. M., & Fairchok, M. P. (2004). Two Cases of Lactobacillus Bacteremia During Probiotic Treatment of Short Gut Syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *38*(4), 457–458.

Laforest-Lapointe, I., & Arrieta, M. C. (2017). Patterns of early-life gut microbial colonization during human immune development: An ecological perspective. *Frontiers in Immunology*, *8*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00788>

Lambring, C. B., Siraj, S., Patel, K., Sankpal, U. T., Mathew, S., & Basha, R. (2019). Impact of the microbiome on the immune system. *Critical Reviews in Immunology*, 39(5), 313–328. <https://doi.org/10.1615/CritRevImmunol.2019033233>

Langdon, A., Crook, N., & Dantas, G. (2016). The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Medicine*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0294-z>

Lee, K. H., Gordon, A., Shedden, K., Kuan, G., Ng, S., Balmaseda, A., & Foxman, B. (2019). The respiratory microbiome and susceptibility to influenza virus infection. *PLoS ONE*, 14(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207898>

Lekang, K., Shekhar, S., Berild, D., Petersen, F. C., & Winther-Larsen, H. C. (2022). Effects of different amoxicillin treatment durations on microbiome diversity and composition in the gut. *PLoS ONE*, 17(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275737>

Levy, M., Kolodziejczyk, A. A., Thaïss, C. A., & Elinav, E. (2017). Dysbiosis and the immune system. *Nature Reviews Immunology*, 17(4), 219-232. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.7>

Li, L., Wang, F., Liu, Y., & Gu, F. (2019). Intestinal microbiota dysbiosis in children with recurrent respiratory tract infections. *Microbial Pathogenesis*, 136. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103709>

Liu, C. I., Liu, G. Y., Song, Y., Yin, F., Hensler, M. E., Jeng, W. Y., ... & Oldfield, E. (2008). A cholesterol biosynthesis inhibitor blocks *Staphylococcus aureus* virulence. *Science*, 319(5868), 1391-1394. DOI: 10.1126/science.1153018

Lloréns-Rico, V., Gregory, A. C., Van Weyenbergh, J., Jansen, S., Van Buyten, T., Qian, J., Braz, M., Menezes, S. M., Van Mol, P., Vanderbeke, L., Dooms, C., Gunst, J., Hermans, G., Meersseman, P., Van Herck, Y., Wilmer, A., Casaer, M., Rex, S., Lorent, N., ... Raes, J. (2021). Clinical practices underlie COVID-19 patient respiratory

microbiome composition and its interactions with the host. *Nature Communications*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26500-8>

Luo, M., Liu, Y., Wu, P., Luo, D. X., Sun, Q., Zheng, H., Hu, R., Pandol, S. J., Li, Q. F., Han, Y. P., & Zeng, Y. (2017). Alternation of gut microbiota in patients with pulmonary tuberculosis. *Frontiers in Physiology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00822>

Macia, L., Tan, J., Vieira, A. T., Leach, K., Stanley, D., Luong, S., Maruya, M., Ian McKenzie, C., Hijikata, A., Wong, C., Binge, L., Thorburn, A. N., Chevalier, N., Ang, C., Marino, E., Robert, R., Offermanns, S., Teixeira, M. M., Moore, R. J., ... Mackay, C. R. (2015). Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nature Communications*, 6. <https://doi.org/10.1038/ncomms7734>

Mahooti, M., Abdolalipour, E., Salehzadeh, A., Mohebbi, S. R., Gorji, A., & Ghaemi, A. (2019). Immunomodulatory and prophylactic effects of *Bifidobacterium bifidum* probiotic strain on influenza infection in mice. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 35(6). <https://doi.org/10.1007/s11274-019-2667-0>

Malys, M. K., Campbell, L., & Malys, N. (2015). Symbiotic and antibiotic interactions between gut commensal microbiota and host immune system. *Medicina*, 51(2), 69–75. <https://doi.org/10.1016/j.medici.2015.03.001>

Mariat, D., Firmesse, O., Levenez, F., Guimarães, V. D., Sokol, H., Doré, J., Corthier, G., & Furet, J. P. (2009). The firmicutes/bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiology*, 9. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-123>

Martinelli, D., Grossmann, G., Séquin, U., Brandl, H., & Bachofen, R. (2004). Effects of natural and chemically synthesized furanones on quorum sensing in *Chromobacterium violaceum*. *BMC Microbiology*, 4. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-4-25>

Marsland, B. J., Trompette, A., & Gollwitzer, E. S. (2015). The gut-lung axis in respiratory disease. *Annals of the American Thoracic Society*, *12*, S150–S156. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201503-133AW>

Mazmanian, S., & Kyung, Y. (2014). Interplay between intestinal microbiota and host immune system. *Journal of Bacteriology and Virology*, *44*(1), 1–9. <https://doi.org/10.4167/jbv.2014.44.1.1>

Mazmanian, S. K., Round, J. L., & Kasper, D. L. (2008). A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature*, *453*(7195), 620–625. <https://doi.org/10.1038/nature07008>

McAleer, J. P., & Kolls, J. K. (2018). Contributions of the intestinal microbiome in lung immunity. *European Journal of Immunology*, *48*(1), 39–49. <https://doi.org/10.1002/eji.201646721>

Merenstein, C., Bushman, F. D., & Collman, R. G. (2022). Alterations in the respiratory tract microbiome in COVID-19: current observations and potential significance. *Microbiome*, *10*(1). <https://doi.org/10.1186/s40168-022-01342-8>

Merenstein, C., Liang, G., Whiteside, S. A., Cobián-Güemes, A. G., Merlino, M. S., Taylor, L. J., Glascock, A., Bittinger, K., Tanes, C., Graham-Wooten, J., Khatib, L. A., Fitzgerald, A. S., Reddy, S., Baxter, A. E., Giles, J. R., Oldridge, D. A., Meyer, N. J., Wherry, E. J., McGinniss, J. E., ... Collman, R. G. (2021). Signatures of COVID-19 Severity and Immune Response in the Respiratory Tract Microbiome. *MBio*, *12*(4). <https://doi.org/10.1128/mBio.01777-21>

Mohan, R., Koebnick, C., Schildt, J., Schmidt, S., Mueller, M., Possner, M., Radke, M., & Blaut, M. (2006). Effects of *Bifidobacterium lactis* Bb12 supplementation on intestinal microbiota of preterm infants: A double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Journal of Clinical Microbiology*, *44*(11), 4025–4031. <https://doi.org/10.1128/JCM.00767-06>

Mohajeri, M. H., Brummer, R. J. M., Rastall, R. A., Weersma, R. K., Harmsen, H. J. M., Faas, M., & Eggersdorfer, M. (2018). The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications. *European Journal of Nutrition*, *57*, 1–14. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1703-4>

Moraes-Pinto, M. I. de, Suano-Souza, F., & Aranda, C. S. (2021). Immune system: development and acquisition of immunological competence. *Jornal de Pediatria*, *97*, 59–66. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.10.006>

Ogunrinola, G. A., Oyewale, J. O., Oshamika, O. O., & Olasehinde, G. I. (2020). The human microbiome and its impacts on health. *International Journal of Microbiology*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/8045646>

Oyama, N., Sudo, N., Sogawa, H., & Kubo, C. (2001). Antibiotic use during infancy promotes a shift in the TH1/TH2 balance toward TH2-dominant immunity in mice. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *107*(1), 153–159. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.111142>

Patel, P., Poudel, A., Kafle, S., Thapa Magar, M., & Cancarevic, I. (2021). Influence of Microbiome and Antibiotics on the Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors. *Cureus*, *13*(8). <https://doi.org/10.7759/cureus.16829>

Pattaroni, C., Watzenboeck, M. L., Schneidegger, S., Kieser, S., Wong, N. C., Bernasconi, E., Pernot, J., Mercier, L., Knapp, S., Nicod, L. P., Marsland, C. P., Roth-Kleiner, M., & Marsland, B. J. (2018). Early-Life Formation of the Microbial and Immunological Environment of the Human Airways. *Cell Host and Microbe*, *24*(6), 857–865. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.10.019>

Petersen, C., & Round, J. L. (2014). Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cellular Microbiology*, *16*(7), 1024–1033. <https://doi.org/10.1111/cmi.12308>

Pessi, T., Su, Y., Tas, È., Hurme, M., & Isolauri, E. (2000). Interleukin-10 generation in atopic children following oral *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Clinical and Experimental Allergy*, 30(12), 1804–1808.

Pragman, A. A., Kim, H. B., Reilly, C. S., Wendt, C., & Isaacson, R. E. (2012). The Lung Microbiome in Moderate and Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS ONE*, 7(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047305>

Ramiro-Puig, E., Pérez-Cano, F. J., Castellote, C., Franch, A., & Castell, M. (2008). El intestino: pieza clave del sistema inmunitario. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 100(1), 29-34.

Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G. A. D., Gasbarrini, A., & Mele, M. C. (2019). What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*, 7(1). <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>

Rosas-Salazar, C., Shilts, M. H., Tovchigrechko, A., Schobel, S., Chappell, J. D., Larkin, E. K., Shankar, J., Yooseph, S., Nelson, K. E., Halpin, R. A., Moore, M. L., Anderson, L. J., Peebles, R. S., Das, S. R., & Hartert, T. V. (2016). Differences in the nasopharyngeal microbiome during acute respiratory tract infection with human rhinovirus and respiratory syncytial virus in infancy. *Journal of Infectious Diseases*, 214(12), 1924–1928. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw456>

Round, J. L., & Mazmanian, S. K. (2009). The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 9(5), 313–323. <https://doi.org/10.1038/nri2515>

Ruan, W., Engevik, M. A., Spinler, J. K., & Versalovic, J. (2020). Healthy human gastrointestinal microbiome: composition and function after a decade of exploration. *Digestive diseases and sciences*, 65(3), 695-705. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06118-4>

Samuelson, D. R., Welsh, D. A., & Shellito, J. E. (2015). Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Frontiers in Microbiology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01085>

Sencio, V., Machado, M. G., & Trottein, F. (2021). The lung–gut axis during viral respiratory infections: the impact of gut dysbiosis on secondary disease outcomes. *Mucosal Immunology*, 14(2), 296–304. <https://doi.org/10.1038/s41385-020-00361-8>

Schumann, A., Nutten, S., Donnicola, D., Comelli, E. M., Mansourian, R., Cherbut, C., Ne Corthesy-Theulaz, I., Garcia-Rodenas, C., & Garcia, C. (2005). Neonatal antibiotic treatment alters gastrointestinal tract developmental gene expression and intestinal barrier transcriptome. *Physiol Genomics*, 23, 235–245. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00057.2005.-The>

Shahbazi, R., Yasavoli-Sharahi, H., Alsadi, N., Ismail, N., & Matar, C. (2020). Probiotics in Treatment of Viral Respiratory Infections and Neuroinflammatory Disorders. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(21). <https://doi.org/10.3390/molecules25214891>

Shi, N., Li, N., Duan, X., & Niu, H. (2017). Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Military Medical Research*, 4(1). <https://doi.org/10.1186/s40779-017-0122-9>

Shilts, M. H., Rosas-Salazar, C., Strickland, B. A., Kimura, K. S., Asad, M., Sehanobish, E., Freeman, M. H., Wessinger, B. C., Gupta, V., Brown, H. M., Boone, H. H., Patel, V., Barbi, M., Bottalico, D., O'Neill, M., Akbar, N., Rajagopala, S. V., Mallal, S., Phillips, E., ... Das, S. R. (2022). Severe COVID-19 Is Associated with an Altered Upper Respiratory Tract Microbiome. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.781968>

Shoab, A., Pharm Sci, P. J., Shoab, A., Xin, L., & Xin, Y. (2019). Oral administration of *Lactobacillus acidophilus* alleviates exacerbations in *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* pulmonary infections. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 32(4). <https://www.researchgate.net/publication/334479758>

Songür, N., Songür, Y., Tüzün, M., Dog, I., Tüzün, D., Ensari, A., & Hekimoglu, B. (2003). Pulmonary Function Tests and High-Resolution CT in the Detection of Pulmonary Involvement in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of clinical gastroenterology*, 37(4), 292-298.

Starkey, M., Lepine, F., Maura, D., Bandyopadhaya, A., Lesic, B., He, J., Kitao, T., Righi, V., Milot, S., Tzika, A., & Rahme, L. (2014). Identification of Anti-virulence Compounds That Disrupt Quorum-Sensing Regulated Acute and Persistent Pathogenicity. *PLoS Pathogens*, 10(8). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004321>

Steed, A. L., Christophi, G. P., Kaiko, G. E., Sun, L., Goodwin, V. M., Jain, U., Esaulova, E., Artyomov, M. N., Morales, D. J., Holtzman, M. J., Boon, A. C. M., Lenschow, D. J., & Stappenbeck, T. S. (2017). The microbial metabolite desaminotyrosine protects from influenza through type I interferon. *Science*, 357, 498–502. <http://science.sciencemag.org/>

Surette, M. G. (2014). The cystic fibrosis lung microbiome. *Annals of the American Thoracic Society*, 11(1). <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201306-159MG>

Takiishi, T., Fenero, C. I. M., & Câmara, N. O. S. (2017). Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers*, 5(4). <https://doi.org/10.1080/21688370.2017.1373208>

Taylor, S. L., Wesselingh, S., & Rogers, G. B. (2016). Host-microbiome interactions in acute and chronic respiratory infections. *Cellular Microbiology*, 18(5), 652–662. <https://doi.org/10.1111/cmi.12589>

Teo, S. M., Mok, D., Pham, K., Kusel, M., Serralha, M., Troy, N., Holt, B. J., Hales, B. J., Walker, M. L., Hollams, E., Bochkov, Y. A., Grindle, K., Johnston, S. L., Gern, J. E., Sly, P. D., Holt, P. G., Holt, K. E., & Inouye, M. (2015). The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host and Microbe*, 17(5), 704–715. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.03.008>



Trompette, A., Gollwitzer, E. S., Pattaroni, C., Lopez-Mejia, I. C., Riva, E., Pernot, J., Ubags, N., Fajas, L., Nicod, L. P., & Marsland, B. J. (2018). Dietary Fiber Confers Protection against Flu by Shaping Ly6c<sup>-</sup> Patrolling Monocyte Hematopoiesis and CD8<sup>+</sup> T Cell Metabolism. *Immunity*, 48(5), 992-1005. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.04.022>

Troy, E. B., & Kasper, D. L. (2010). Beneficial effects of *Bacteroides fragilis* polysaccharides on the immune system. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*, 15, 25

Ubeda, C., Pamer, E. G. (2012). Antibiotics, microbiota, and immune defense. *Trends in immunology*, 33(9), 459-466. <https://doi.org/10.1016/j.it.2012.05.003>

Valdes, A., Walter, J., Segal, E., & Spector, T. (2018). Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*, 361. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2179>

Vangay, P., Ward, T., Gerber, J. S., & Knights, D. (2015). Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. *Cell Host and Microbe* 17(5), 553–564. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.006>

Vinolo, M. A. R., Rodrigues, H. G., Nachbar, R. T., & Curi, R. (2011). Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients*, 3(10), 858–876. <https://doi.org/10.3390/nu3100858>

Vissers, M., De Groot, R., & Ferwerda, G. (2014). Severe viral respiratory infections: Are bugs bugging?. *Mucosal Immunology*, 7(2), 227–238. <https://doi.org/10.1038/mi.2013.93>

Vrieze, A., Out, C., Fuentes, S., Jonker, L., Reuling, I., Kootte, R. S., Van Nood, E., Holleman, F., Knaapen, M., Romijn, J. A., Soeters, M. R., Blaak, E. E., Dallinga-Thie, G. M., Reijnders, D., Ackermans, M. T., Serlie, M. J., Knop, F. K., Holst, J. J., Van Der Ley, C., ... Nieuwdorp, M. (2014). Impact of oral vancomycin on gut microbiota, bile acid

metabolism, and insulin sensitivity. *Journal of Hepatology*, 60(4), 824–831.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.11.034>

Wang, K., Dong, H., Qi, Y., Pei, Z., Yi, S., Yang, X., Zhao, Y., Meng, F., Yu, S., Zhou, T., & Hu, G. (2017). Article *Lactobacillus casei* regulates differentiation of Th17/Treg cells to reduce intestinal inflammation in mice. In *The Canadian Journal of Veterinary Research*, 81.

Willis, K. A., Stewart, J. D., & Ambalavanan, N. (2020). Recent advances in understanding the ecology of the lung microbiota and deciphering the gut-lung axis. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 319, 710–716.  
<https://doi.org/10.1152/ajplung.00360.2020.-A>

Wlodarska, M., Willing, B., Keeney, K. M., Menendez, A., Bergstrom, K. S., Gill, N., Russell, S. L., Vallance, B. A., & Finlay, B. B. (2011). Antibiotic treatment alters the colonic mucus layer and predisposes the host to exacerbated *Citrobacter rodentium*-induced colitis. *Infection and Immunity*, 79(4), 1536–1545.  
<https://doi.org/10.1128/IAI.01104-10>

Wypych, T. P., Wickramasinghe, L. C., & Marsland, B. J. (2019). The influence of the microbiome on respiratory health. *Nature Immunology*, 20(10), 1279–1290.  
<https://doi.org/10.1038/s41590-019-0451-9>

Yamamoto, S., Saito, M., Tamura, A., Prawisuda, D., Mizutani, T., & Yotsuyanagi, H. (2021). The human microbiome and COVID-19: A systematic review. *PLoS ONE*, 16(6).  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253293>

Yahfoufi, N., Mallet, J. F., Graham, E., & Matar, C. (2018). Role of probiotics and prebiotics in immunomodulation. *Current Opinion in Food Science*, 20, 82–91.  
<https://doi.org/10.1016/j.cofs.2018.04.006>

Yeşilyurt, N., Yılmaz, B., Ağagündüz, D., & Capasso, R. (2021). Involvement of Probiotics and Postbiotics in the Immune System Modulation. *Biologics*, 1(2), 89–110. <https://doi.org/10.3390/biologics1020006>

Yu, Q., Jia, A., Li, Y., Bi, Y., & Liu, G. (2018). Microbiota regulate the development and function of the immune cells. *International Reviews of Immunology*, 37(2), 79–89. <https://doi.org/10.1080/08830185.2018.1429428>

Yurist-Doutsch, S., Arrieta, M. C., Vogt, S. L., & Finlay, B. B (2014). Gastrointestinal Microbiota–Mediated Control of Enteric Pathogens. *Annual Review of Genetics*, 48(1), 361–382. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-120213-092421>

Youn, J., Groer, M., Ozorio, S., Sarkar, A., & McSkimming, D. (2020). Gut microbiota and immune system interactions. *Microorganisms*, 8(10), 1–22. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8101587>

Young, V. B. (2017). The role of the microbiome in human health and disease: an introduction for clinicians. *British Medical Journal, BMJ*, 356. <https://doi.org/10.1136/bmj.j831>

Zhang, C. xing, Wang, H. yu, & Chen, T. xin. (2019). Interactions between Intestinal Microflora/Probiotics and the Immune System. *BioMed Research International*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/6764919>

Zhu, W., Wu, Y., Liu, H., Jiang, C., & Huo, L. (2021). Gut–Lung Axis: Microbial Crosstalk in Pediatric Respiratory Tract Infections. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.741233>