

## Nueva bioterapéutica: probióticos de próxima generación

### New biotherapeutics: next-generation probiotics

Carlos Castañeda Gullot,<sup>1,2\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9925-5211>

<sup>1</sup>Universidad Regional Autónoma de Los Andes (UNIANDES), Facultad de Ciencias Médicas. Ambato, Ecuador.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Medicina Calixto García. Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [ccastanedag14@gmail.com](mailto:ccastanedag14@gmail.com)

#### RESUMEN

**Introducción:** Los probióticos de próxima generación son novedosa bioterapia activa surgida en el último decenio basados en bacterias comensales desconocidas, aisladas por métodos de biología molecular y que representan nuevo desafío para ser usadas en afecciones específicas relacionadas con severas alteraciones de disbiosis en la microbiota intestinal.

**Objetivo:** Analizar las características de los candidatos a probióticos de próxima generación por sus mecanismos de acción y valor de su aplicación para el tratamiento de afecciones metabólicas y sistémicas específicas.

**Métodos:** Se revisaron publicaciones en español e inglés en PubMed, Scimago, SCIELO, desde enero 2010 a julio 2020, se usaron los términos: probiótico de próxima generación, probióticos, microbiota intestinal, disbiosis.

**Resultados:** Se actualizaron criterios sobre probióticos de próxima generación, concepto, mecanismos de acción, especificidades, resultados de investigaciones en ratones y limitados estudios en humanos en enfermedades específicas sistémicas y síndromes metabólicos, como obesidad, diabetes mellitus tipo 2, enfermedades inflamatorias intestinales y cáncer. Se revisaron antecedentes históricos, indicaciones como bioterapéuticos en enfermedades

intestinales y rasgos diferenciales de probióticos de próxima generación con probióticos tradicionales.

**Consideraciones finales:** Los conocimientos surgidos en el último decenio en estudios con bacterias comensales intestinales, no aisladas previamente, surgen como probióticos de próxima generación para bioterapia activa en el tratamiento de elección en alteraciones de disbiosis severa de la microbiota intestinal, asociadas a enfermedades específicas sistémicas que cursan con síndrome metabólico. Las evidencias experimentales abren promisorio camino para influir en mejoría o resolución de dichas afecciones.

**Palabras clave:** probióticos de próxima generación; probióticos tradicionales; microbiota intestinal; disbiosis.

## ABSTRACT

**Introduction:** Next-generation probiotics are novel active biotherapy that has emerged over the past decade based on unknown commensal bacteria, isolated by molecular biology methods and representing a new challenge to be used in specific conditions related to severe alterations of dysbiosis in the gut microbiota.

**Objective:** Analyze the characteristics of next generation probiotic candidates due to their mechanisms of action and the value of their application for the treatment of specific metabolic and systemic conditions.

**Methods:** Publications from January 2010 to July 2020 in Spanish and English were reviewed on PubMed, Scimago, ScIELO, and were used the terms: next generation probiotics, probiotics, gut microbiota, dysbiosis.

**Results:** There were updated criteria on next-generation probiotics, concept, mechanisms of action, specificities, results of research in mice and limited human studies in specific systemic diseases and metabolic syndromes, such as obesity, type 2 diabetes mellitus, inflammatory bowel diseases and cancer. Historical background, indications such as biotherapeutics in bowel diseases and next-generation probiotic differential traits with traditional probiotics were reviewed.

**Final Considerations:** Knowledge gained over the past decade in studies with non-previously isolated intestinal commensal bacteria emerges as next-generation probiotics for active biotherapy as the treatment of choice in severe intestinal microbiota dysbiosis alterations, associated with specific systemic diseases that lead to metabolic syndrome.

Experimental evidence opens up promising path to influence improvement or resolution of such conditions.

**Keywords:** next-generation probiotics; traditional probiotics; gut microbiota; dysbiosis.

Recibido: 23/09/2020

Aceptado: 30/11/2020

## Introducción

Hace más de 100 años el ruso ucraniano *Eliel Metchnikoff* postuló el criterio de la influencia de la microbiota intestinal (MI) en la salud humana. Sus estudios observacionales permitieron postular que los pueblos que vivían en las regiones de Bulgaria y el resto de Europa del Este tenían el hábito de consumir productos fermentados que contenían bacterias ácido lácticas y sugirió que una dieta complementada con dichas bacterias podría tener beneficios para la salud, incluida la longevidad. Denominó a su hipótesis “La longevidad sin envejecimiento”, que obtuvo muchos simpatizantes entre los europeos de la época.<sup>(1)</sup>

*Metchnikoff* era destacado investigador del Instituto Pasteur de París, donde ocupaba el cargo de subdirector y recibió el Premio Nobel de Medicina en 1908 junto al bacteriólogo alemán *Erlich* por el descubrimiento de la fagocitosis. Argumentaba que las bacterias intestinales generaban una autointoxicación que envenenaban el organismo humano, sin embargo, la acidificación del intestino a través de bacilos ácidos contenidos en el yogur, podrían contribuir a mantener la salud y prolongar la vida. En 1910, publicó una monografía donde elogió el consumo de la leche agria por su elevada concentración de bacterias que resultaban beneficiosas para las enfermedades intestinales, por lo que quedó establecido desde esta época la relación del término probiótico con los beneficios para la salud.<sup>(1)</sup>

Los aportes descritos de los microorganismos bacterianos vivos devinieron en interés para los investigadores y expertos, pues su consumo lograba el equilibrio de la comunidad microbiana del intestino. Así mismo, fueron precursores de los estudios del genoma humano, los distintos microbiomas corporales, en especial del intestino y sus enfermedades. El desarrollo alcanzado con los probióticos y prebióticos para mantener eubiosis intestinal y tratar o prevenir su disbiosis, a través de su manipulación, son exponentes de estos

conocimientos. Esta nueva tendencia permitió el uso de bacterias comensales como probióticos para restaurar la homeostasis y mantener la MI saludable.<sup>(2)</sup>

Los criterios desarrollados sobre el valor del uso de probióticos, plantearon en años recientes el desafío de que cualquier tratamiento con ellos esté dirigido a solucionar enfermedades específicas, bien determinadas; con una cepa de un probiótico particular, aunque se ha reconocido el valor de la combinación de probióticos tradicionales o uso de multicepas, basado en suficientes estudios que respaldan la eficacia de la mezcla de cepas aisladas de bacterias comensales de la MI humana *versus* una sola cepa para prevenir o tratar enfermedades.<sup>(3)</sup>

La utilidad de administrar probióticos multicepas, de géneros de distinta procedencia, poseen la ventaja de lograr simbiosis entre las cepas. En reciente ensayo clínico controlado en niños pretérmino con enterocolitis necrosante ejecutado por la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, se demostró la efectividad y valor de elección de las cepas.<sup>(4)</sup> En este contexto de especificidad surgen los llamados *probióticos de próxima generación* (PPG), novedoso criterio basado en las bacterias nativas no convencionales, recientemente identificadas de la MI con los criterios de promoción de salud con terapias específicas.<sup>(5)</sup>

El objetivo de este artículo es analizar las características de los candidatos a probióticos de próxima generación por sus mecanismos de acción y valor de su aplicación para el tratamiento de afecciones metabólicas y sistémicas específicas.

## Métodos

Se revisaron publicaciones en español e inglés en PubMed, Scimago, ScIELO, desde enero 2010 a julio 2020, se usaron los términos: probiótico de próxima generación, probióticos, microbiota intestinal, disbiosis.

## Resultados

El concepto de probiótico ha sufrido distintas variaciones desde la definición inicial de *Lily* y *Stillwell* en 1965.<sup>(6)</sup> En la actualidad el más aceptado es el elaborado por expertos de la

Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP, sigla en inglés) en 2014, al definirlos como “microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped”.<sup>(7)</sup> Este concepto presentó escasa modificación en relación con la propuesta de la FAO/ OMS en 2001.<sup>(8)</sup>

Los científicos estuvieron de acuerdo en que para que una cepa o cepas bacterianas se llamen probióticos, debe ser: 1) pura y con el nombre adecuado o caracterizada, 2) segura, para su propósito previsto, 3) respaldado por al menos un ensayo clínico humano bien diseñado que muestre su beneficio para la salud y 4) mantenido vivo (producto viable) en una dosis lo suficientemente alta como para transmitir sus beneficios para la salud, durante todo su tiempo de vida útil.<sup>(3,7)</sup>

Este concepto estableció distintos aspectos a resaltar: “microorganismos vivos”, pues la industria farmacéutica manufactura y comercializa, entre otros, también a probióticos no viables o muertos o parte de ellos, los cuales no se consideran probióticos como tales. Así mismo, el término “cantidades adecuadas”, se refiere a la dosis a ingerir, la cual es medida en unidades formadoras de colonias (UFC), de importancia para la efectividad del producto, con presentación de un mínimo de  $1 \times 10^9$  UFC por preparación, pues al no cumplimentar el requisito definido no se cumplimenta el efecto terapéutico en alimentos, tales como yogur, lácteos acidificados y quesos, que aunque contienen probióticos en su procesamiento, la cantidad a consumir no aporta la dosis bioterapéutica requerida del probiótico, independiente que poseen reconocido valor coadyuvante para la salud como el yogur. En relación con el “beneficio para la salud”, los probióticos solo pueden atribuirse a la cepa o cepas administradas, sustentadas en los estudios demostrativos, y no en la especie o en todo un grupo de probióticos, lo cual ha permitido enfatizar la importancia de la especificidad de la cepa.<sup>(9,10)</sup>

Resulta de interés lo postulado por *Shanahan* cuando consideró que el término probiótico se corresponde más con una categoría que establece son “células bacterianas de origen humano o sus productos, con un papel farmacológico comprobado en la salud o la enfermedad”, el cual denominó “farmabióticos”, al no limitarlos a organismos vivos, pues incluyó como probiótico a bacteriocinas, bacteriófagos y moléculas bioactivas.<sup>(11)</sup>

Los llamados probióticos tradicionales o clásicos forman parte en su mayoría de géneros bacterianos limitados de *Lactobacillus* spp. y *Bifidobacterium* spp. aunque también hay algunos miembros de *Bacillus* y *Escherichia coli* y levadura *Saccharomyces*, entre los más reconocidos por su historia y aprobación de su seguridad por las entidades regulatorias, a

nivel de cepa por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, sigla en inglés) o como presunción de seguridad calificada (QPS) a nivel de especie por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, sigla en inglés); esos probióticos reconocidos, se han aislado de muchas fuentes, como el intestino y los alimentos fermentados tradicionales.<sup>(12)</sup>

En el mercado farmacéutico hay diferentes tipos y marcas manufacturadas de probióticos de bacterias productoras de ácido láctico (BAL). Los beneficios los aportan especies de este género. Los lactobacilos incluyen las siguientes especies: *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. sporogens*, *L. reuteri*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. delbrueckii*, *L. salivarius*, *L. johnsonii*, y *L. acidophilus*, entre otros; que presentan, cada uno, diferentes características, no registrados en su mayoría como medicamentos. El género de *Bifidobacterium* spp, incluye *B bifidus* y *B. longum*, *B breve* y *B. fragilis*.<sup>(10)</sup> En general, según el origen filogenético de algunos de ellos, según especies y cepas, se ha argumentado criterios favorables basados en la evidencia, pero son limitados, lo que repercute en la eficacia de la prevención o tratamiento de la disbiosis.<sup>(13)</sup> De igual manera, han sido demostrados los beneficios de la levadura *Saccharomyces boulardii* CNCM 745, cuya referencia de especie y cepa es efectiva en distintas afecciones intestinales.<sup>(14)</sup> Los efectos de la mayoría de los probióticos son específicos, en relación con el género, especie y cepa determinada, entre otras cosas porque los ensayos clínicos previos se han hecho con esas cepas seleccionadas, lo que reafirma la diferencia entre los probióticos.

### **Probióticos de próxima generación: concepto y características**

El surgimiento del nuevo término *probiótico de próxima generación* (PPG) es de significado similar el término *producto bioterapéutico vivo* (LBP, sigla en inglés), el cual es “un producto biológico que contiene organismos vivos; aplicable a humanos y no es una vacuna”.<sup>(15)</sup> Este concepto emergente, a veces propuesto como sustituto de PPG, incluye el microorganismo bioterapéutico vivo y los otros ingredientes que componen el LBP final.<sup>(16)</sup> Los requisitos para PPG son más estrictos que en los probióticos tradicionales. En el cuadro se resume las características fundamentales en comparación con los probióticos tradicionales.<sup>(17)</sup>

**Cuadro - Probióticos tradicionales y de próxima generación**

Características generales	
Tradicionales	Próxima generación
Aislados de las experiencias de la vida	Aislados de <u>microbiota intestinal humana</u> en estudios para PPG
Orientados s experiencias generales de salud o enfermedades del intestino	Orientados a <u>enfermedades específicas intestinales, metabólicas y sistémicas</u>
Generalmente seguro para la población normal	Seguridad a evaluar (no probada)
Existen como aditivos alimentarios o alimentos funcionales	Desarrollar como <u>medicamentos potenciales</u>

Fuente

e: Modificado de Lin T-Z, Shu C-C, Lai W-F, Tzeng C-M, Lai H-C, Lu C-C. Investiture of next generation probiotics o name lioration of diseases Strains do matter. Ref. 17 en este trabajo.

Las funciones de las bacterias de la MI nativa, no convencionales y recientemente identificadas para la promoción de la salud e incluso con fines terapéuticos han atraído rápidamente mucha más atención en contraste con los probióticos tradicionales, ya sean en unicepa o multicepas. Hasta el presente, se ha laborado en el proceso de aislamiento, identificación y caracterización funcional de diversas bacterias, hasta ahora muchas de ellas desconocidas pero se ha obtenido evidencias sobre su fisiología y datos moleculares. Los principales hallazgos corresponden a especies bacterianas y cepas de los dominios *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* y *Verrucomicrobia*. El reto se basa en el conocimiento de la eficacia y seguridad en el humano, en los resultados de los estudios de la fisiología, genómica y metabolómica; en el patrón de susceptibilidad y transferencia de genes a medicamentos.<sup>(11)</sup>

Los PPG se han venido desarrollando desde el 2010, por los aportes alcanzados en las investigaciones del microbioma intestinal en ratones y en limitados ensayos clínicos en humanos por nuevas especies o cepas de bacterias potencialmente identificadas y seleccionadas como candidatas a PPG.<sup>(15)</sup> que han puesto en evidencia la asociación del daño producido en la microbiota intestinal por la disbiosis provocada por determinadas afecciones.<sup>(16)</sup> Los estudios se realizaron con modernas técnicas de biología molecular, fundamentados en la secuenciación de nueva generación, la cual consta de dos etapas principales: identificación del gen bacteriano en la subunidad 16S basada en ARNr y análisis bioinformático, para de esta forma lograr el aislamiento de bacterias desconocidas con anterioridad. El proceso de identificación se basó en el análisis comparativo de composición de la microbiota entre individuos sanos y no saludables, de distintos géneros.<sup>(5)</sup>

### Evidencias en probiótico de próxima generación



Los estudios experimentales en distintos modelos ejecutados en ratones y limitados ensayos clínicos en humanos realizados en el último decenio por expertos, en especial de Alemania y Dinamarca, de laboratorios altamente especializados y reconocida experiencia por la labor alcanzada en el curso de los años relacionados con la investigación en productos bioactivos, en especial los probióticos, han puesto en evidencia distintos beneficios de bacterias comensales de la comunidad intestinal, antes no aisladas, al lograr documentar en enfermedades específicas sus efectos beneficiosos como PPG. Nueva estrategia fue seguida en el aislamiento de novedosas cepas bacterianas para ser usadas como probióticos, resultado de observaciones relacionadas en sujetos con disbiosis asociada a la comparación con sujetos sanos. Las investigaciones se basaron en paneles de 50 a 100 candidatos bacterianos y la evaluación de sus efectos en líneas celulares o animales, cuyo procedimiento ha permitido obtener de 1 a 3 nuevos candidatos probióticos. A través de dichas nuevas cepas probióticas sobresalieron resultados sobre la reducción de la obesidad y afecciones relacionadas con el síndrome metabólico, control de la resistencia a la insulina, protección a enfermedades inflamatorias intestinales, en especial la enfermedad de Crohn y otros efectos sobre la inflamación y el cáncer.<sup>(17,18)</sup>

### **Candidatos a probióticos de próxima generación**

#### ***Akkermansia muciniphila***

Esta bacteria, *Akkermansia muciniphila*, pertenece al filo *Verrucomicrobia* y representa 5 % del total de la microbiota intestinal. Se descubrió de la MI humana en el 2004 mediante métodos de secuenciación, su aumento se asocia con menor adiposidad y estado metabólico mejorado, lo que se ha demostrado en animales y humanos.<sup>(19,20)</sup> Los estudios realizados son alentadores, su efecto se resume en dos direcciones: trastornos metabólicos relacionados con la obesidad y asociados a inmunoterapia del cáncer.<sup>(21)</sup> Así mismo, consumir yogur natural se relaciona directamente con niveles más altos de *A. muciniphila* en relación con los no consumidores, lo que demuestra un “perfil metabólico más saludable”, fundamentado en menor grado de inflamación y peroxidación de lípidos séricos, según determinaciones especializadas.<sup>(22,23)</sup> mientras en medio rico en azúcares, la relación fue inversa con *Bacteroides* presentes en los recuentos bacterianos. *A. muciniphila*, además, bloquea la endotoxemia (producción de liposacáridos) inducido por la dieta.<sup>(21,22)</sup> En la actualidad se ha comprobado que prebióticos, como los fructanos de tipo inulina, causan abundancia relativa, por el incremento de la producción de *A. muciniphila*.<sup>(21)</sup>



*A. muciniphila* es reconocida como bacteria beneficiosa de próxima generación basado en distintos argumentos favorable para el intestino: 1) crecimiento eficaz en medio sintético compatible con la administración al humano, 2) la pasteurización exacerba sus efectos, con aumento de su estabilidad, vida útil y eficacia, 3) identificación de componente bacteriano de 30 kDa presente en la membrana de la bacteria (proteína específica denominada Amuc 1100) que pone en evidencia mecanismo de interacción con el huésped, 4) evidencias de administración segura en el humano afectado por síndrome metabólico y 5) recuperación de la función de la barrera intestinal al actuar probablemente sobre receptores de reconocimiento tipo Toll 2 (modulan la homeostasis intestinal y el metabolismo del huésped) y participa en la restauración de las uniones estrechas de las células epiteliales de la mucosa intestinal, lo que se asocia en el aumento del espesor del moco .con mejora de los trastornos metabólicos Así mismo, se describe la modulación del sistema endocannabinoide (eCB), regulador importante contra la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y la inflamación, pues que participa en el control de la glucosa y el metabolismo energético.<sup>(22,24)</sup>

El descubrimiento en ratones obesos y diabéticos tanto genéticos como inducidos por la dieta, de menor abundancia de *A. muciniphila*,<sup>(22)</sup> resultó de interés para ser en la actualidad valorada con potencial como nuevo candidato de PPG para alcanzar mejoría del síndrome metabólico en el humano asociado a obesidad, diabetes tipo 2, enfermedades hepáticas (esteatosis hepática y esteatohepatitis no alcohólica) y trastornos cardiometabólicos, a partir de que se ha demostrado el efecto de mejoría en dichas enfermedades, unido a la suposición de que puede actuar en sus distintas etapas. Estudios experimentales en ratones que recibieron tratamiento con la bacteria ganaron menos peso, mostraron una mejor tolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina con dieta hipérlipídica.<sup>(21)</sup> Se invoca además, la posibilidad de su uso en diabetes mellitus tipo 1, enfermedades inflamatorias intestinales y otras afecciones con compromiso de la barrera intestinal.<sup>(20,22)</sup>

### ***Faecalibacterium prausnitzii***

Es una bacteria grampositiva perteneciente a la familia *Ruminococcaceae* (cluster del término en inglés), grupo IV de *Clostridium*, muy sensible al oxígeno (EOS).<sup>(23)</sup> Es la única especie del género *Faecalibacterium* y representa entre 3 y 5 % del total de la MI en humanos adultos sanos y de los grupos predominantes en las heces.<sup>(24,25)</sup> Se ha informado la baja proporción de esta especie en el microbioma fecal y en mucosas del colon en la enfermedad de Crohn.<sup>(25,26)</sup>

Sus efectos antiinflamatorios han sido evaluados *in vivo* y *en vitro*. Sus propiedades antiinflamatorias se han hecho evidentes, mediante la reducción de las citocinas antiinflamatorias Th1 y Th7 en ganglio linfático mesentérico y en tejidos del colon en modelos experimentales de colitis en ratones y también de la citocina TGFβ.<sup>(27)</sup> De igual manera, se ha evaluado la capacidad de reducir la disbiosis, por parte de la bacteria viva o su sobrenadante.<sup>(28)</sup>

*F. prausnitzii* puede inducir el subconjunto de células T reguladoras secretoras de interleucina 10 (IL-10) específicas de *Clostridium*, situadas en células de colon humano. Así mismo, puede reducir la producción de interleucina 12 (IL-12) e interferón gamma (IFNγ), expresión de su condición de participar y mantener la función inmunológica de la barrera intestinal.<sup>(24,27,28)</sup> Los resultados relacionados con las investigaciones referidas permiten que pueda ser considerada como posible candidato de PPG para ser usado en enfermedades inflamatorias intestinales, pues en todas sus cepas se ha probado efectos antiinflamatorios. La aplicación en modelos murinos permitirá determinar sus beneficios para ser aplicado en ensayos clínicos en humanos.<sup>(23,24)</sup>

13Es un importante productor de ácido butírico, ácido graso de cadena corta, procedente de las bacterias anaeróbicas (BAL) en el colon, junto a los ácidos propiónico y acético entre otros, de gran influencia en el equilibrio metabólico del intestino. Además, se ha argumentado sobre la reducción que ejerce sobre la inflamación de la mucosa y el estado de oxidación (stress oxidativo), efectos en la función de la barrera epitelial y en la modulación de la motilidad intestinal, independiente del reconocido aporte como fuente de energía para los colonocitos.<sup>(29)</sup> *E. halli* es también productor de ácido propiónico desde distintos sustratos. Los distintos efectos descritos actúan sobre el estado de la homeostasis de la MI y su relación con el huésped.<sup>(30)</sup>

### **Mezcla de miembros de los grupos de bacterias Clostridium IV y XIVa**

La participación de los PPG en eventos de inmunidad ha llamado la atención de los investigadores, para la inducción de células T reguladoras (Treg) por la microbiota comensal. El *Clostridium spp.* pertenecientes a los grupos IV y XIVa (también reconocidos como grupos *Clostridium leptum* y *coccoides*, respectivamente) son inductores excepcionales de células Treg en el colon. Estos grupos están disminuidos en las enfermedades inflamatorias intestinales (EEI), lo que ha motivado que puedan ser usados en ellas y en alergias, como estimulantes en la producción de células Treg en la mucosa del

colon, comprobado en las experiencias realizadas con mezcla de 17 cepas obtenidas de ratones, entre bacterias comensales de la MI, con la capacidad de inducción de las células Treg. Se ha argumentado que esta mezcla de miembros de los grupos de bacterias *Clostridium IV* y *XIVa* pudieran ser incluidos como candidatos de PPG, con el objeto de regular la homeostasis y resultar de utilidad terapéutica para distintas afecciones intestinales crónicas.<sup>(31)</sup>

### ***Bacteroides fragilis* y *Bacteroides uniformis***

*Bacteroides fragilis* son bacterias comensales gramnegativas, aeróbicas, resistentes a la bilis y no forman esporas, representan 25 % de la comunidad bacteriana de la MI. Son los colonizadores iniciales del intestino, se adquieren en el momento del nacimiento a través del parto vía vaginal, y resultan beneficiosos para la salud del huésped. Entre las especies de *Bacteroides* el más común es *B. fragilis*, productor de polisacárido A (PSA), molécula con respuestas inmunes dependientes de células T, relacionadas con la reacción inmunológica del huésped, mediante la intervención en la homeostasis del sistema inmune. Además, *B. fragilis* se ha demostrado que activa las vías del receptor de reconocimiento tipo Toll (receptores de estructuras de bacterias y virus, con funciones proinflamatorias y protectoras y respuestas adaptativas diferentes) a través de respuestas a señales enviadas por el PSA, lo cual aumenta la tolerancia inmunológica, que se interpreta como modelo de simbiosis por mantener el equilibrio de las células T y el mantenimiento de la homeostasis del sistema inmune. Estos argumentos son expresión de que la participación de la MI reside en las células Tregs y las células Th17 a nivel celular y molecular.<sup>(28,32)</sup>

*Bacteroides uniformis*, cepa CECT 7771, ha sido estudiado como candidato a PPG, aislado originalmente de heces de niños alimentados con lactancia materna.<sup>(33)</sup> Estudios experimentales en ratones con alimentación rica en grasa mejoró el perfil lipídico, y redujo las concentraciones de glucosa, insulina y leptina, y aumento de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ , sigla en inglés) en las células dendríticas en respuesta a liposacáridos (LPS) y efectos en la fagocitosis, además, se obtuvo efecto beneficioso sobre el síndrome metabólico y desequilibrio inmunológico relacionado con disbiosis en ratones obesos.<sup>(34)</sup> Por otra parte, se ha demostrado seguridad en su administración en procesos agudos, al no producir efectos adversos, ni traslocación bacteriana, ni daño hepático, lo que permite afirmar su condición de candidato a PPG,<sup>(33)</sup> aunque la ejecución de ensayos clínicos controlados en humanos serán necesario para definir su elección como bioterapia, al igual que en los candidatos a PPG descritos.

## Discusión

En los últimos años se han identificado hechos que avalan el papel de la MI como fundamento y diana terapéutica para afecciones intestinales, basados en la indicación de probióticos tradicionales, los cuales han sido ampliamente usados en diarreas agudas infecciosas, en especial de causa viral, diarrea asociada a antibiótico y en particular en la infección y recidiva por *Clostridium difficile*, colon irritable, entre otras afecciones. Estudios aleatorizados a doble a ciego, han permitido avalar los efectos demostrados de determinados probióticos bacterianos y de levadura, <sup>(3,5)</sup> así mismo, se ha ensayado la combinación de probióticos filogenéticamente diversos, los cuales pueden representar una nueva estrategia de utilidad para la disbiosis.<sup>(11,13)</sup>

Por otro lado, la limitada efectividad de los probióticos tradicionales en afecciones sistémicas asociadas a trastornos de la MI y los riesgos del trasplante de microbiota fecal, fueron factores decisivos para la búsqueda de nuevos tratamientos bioterapéuticos específicos para afecciones particularizadas con desequilibrio del ecosistema intestinal. Estos nuevos tratamientos tendrían el objetivo de reparar la deficiencia bacteriana en la MI mediante su mejoría o resolución con la selección de la potencial especie o cepa bacteriana requerida como candidata, que puede estar disminuida o en mínima presencia en determinadas enfermedades, según los hallazgos basados en las técnicas de secuenciación del correspondiente. gen bacteriano 16 S. ARN ribosómico. Así surgió una novedosa bioterapia, los PPG, para ser usados en afecciones metabólicas y sistémicas.<sup>(15)</sup>

Los resultados de los estudios en la MI permitieron detectar disbiosis severa con inflamación crónica en la mucosa y trastornos de la permeabilidad intestinal asociada a la predisposición a una serie de enfermedades.<sup>(35)</sup> De esta forma, grupos especializados de expertos, determinaron la biomasa y diversidad de la MI en enfermedades específicas y promueven la identificación particular de las alteraciones en la constitución de la comunidad microbiana. En base a estos argumentos, la reparación de la alteración producida en diferentes enfermedades con los PPG abrió un nuevo campo en la investigación.<sup>(11,17)</sup>

Los llamados PPG, ejercen beneficios específicos en enfermedades relacionadas con el síndrome metabólico, resistencia a la insulina y enfermedades inflamatorias intestinales, como representativos candidatos de nuevas bacterias procedentes de la MI humana,

obtenidas por los reconocidos métodos citados de secuenciación, en nuevo desafío para el tratamiento de dichas afecciones crónicas.<sup>(16,17,36)</sup> Aunque los PPG no han sido usados aún en humanos, en los ensayos experimentales se ha podido demostrar provechosos resultados como “probióticos inteligentes” con una serie de bacterias comensales no aisladas con anterioridad y bien documentadas según estudios experimentales, que han precisado su efectividad en enfermedades sistémicas, entre las cuales merecen destacarse *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii* y *Eubacterium halli*, entre otras.<sup>(22,25,29)</sup>

### Consideraciones finales

La acción de los probióticos tradicionales unicepas o multicepas para el tratamiento de afecciones intestinales se desarrolló rápidamente en los últimos 30 años; sin embargo, la convergencia de varias observaciones clínicas que implican un papel de la microbiota comensal del intestino en la salud y la enfermedad, con avances moleculares en la comprensión de la diversidad del ecosistema intestinal, han acelerado el interés por la microbiota como diana terapéutica. Si bien, su manipulación es conceptualmente atractiva, las estrategias para su extracción y cambio mediante el trasplante de la microbiota fecal y explotar las interacciones huésped-microbio han representado una propuesta igualmente beneficiosa, pero con riesgos y limitaciones. El resultado de este tipo de bioprospección en el intestino ha tenido un significado potencial en las investigaciones para el descubrimiento de nuevos fármacos, mediante la identificación de bioactivos adecuados como terapia específica, procedentes de las bacterias comensales de la propia MI.

En este contexto fue de trascendencia el surgimiento de los PPG, como bacterias comensales, antes desconocidas, identificadas en los últimos 10 años en la MI humana, gracias al desarrollo novedoso de las técnicas recientes de biología molecular, basadas en la secuenciación de 16S del ARN ribosómico, para ser usadas en afecciones metabólicas y sistémicas, según los efectos informados en estudios experimentales, no aplicados aún en el humano, representativas de un nuevo desafío para el tratamiento de enfermedades específicas, con un futuro promisorio en afecciones metabólicas, resistencia a la insulina, enfermedades inflamatorias intestinales y el cáncer.

### Referencias bibliográficas

1. RiberaCasado JM. Centenario de Elie Metchnikoff (1845-1916). *Edu Méd.* 2017 [acceso 30/07/2020];18(2):136-43. Disponible en: <https://medes.com/publication/120720>
2. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. El proyecto del microbioma humano. *Nature.* 2007 [acceso 02/03/2020];449:804-11. Disponible en: <https://medes.com/publication/120720>
3. Brinda S, Hill C, Johansen E, Obis D, Pot B, Sanders ME, *et al.* Criteria to qualify microorganisms as “Probiotics” in foods and dietary supplements. *Front Microb* 2020 [acceso 04/08/2020]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2020.01662/full>
4. van den Akker C HP, van Goudoever JB, Raanan S, Domellöf M, Embleton ND, Hojsak Iva,<sup>1</sup> *et al.* Probiotics and preterm infants. A position paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition and the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Ped Gastroenterol Nutr.* 2020 [acceso 03/08/2020];70(5):664-80. Disponible en: [https://journals.lww.com/jpgn/Abstract/publishahead/Probiotics and Preterm Infants A Position Paper.96178.aspx](https://journals.lww.com/jpgn/Abstract/publishahead/Probiotics_and_Preterm_Infants_A_Position_Paper.96178.aspx)
5. O’Toole PW, Marchesi JR, Hill C. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nat Microbiol* 2017 [acceso 30/07/2020];2:17057. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28440276/>
6. Lilly DM, Stillwell RH. Probiotic growth promoting factors produced by microorganisms. *Science* 1965 [acceso 02/08/2020];147(3659):747-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14242024/>
7. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, *et al.* Expert consensus document of Internat Scientific Association Probiotics Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014 [acceso 04/08/2020];1:506-14. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2014.66>
8. Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization. Health and nutritional properties of probiotics in food including power milk with live acetic acid bacteria. Washington, D. C.: OMS; 2001[acceso 04/08/2020]. Disponible en: <http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>

9. Martín R, Langella P. Emerging Health Concepts in the Probiotics Field: Streamlining the Definitions. *Front Microbiol.* 2019 [acceso 04/08/2020];10:3389. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2019.01047/full>
10. Castañeda C. Probióticos. Puesta al día. *Rev Cubana Pediatr.* 2018 [acceso 04/08/2020];90(2):286-98. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v90n2/ped09218.pdf>
11. Shanahan F. Therapeutic implications of manipulating and mining the microbiota. *J. Physiol.* 2009 [acceso 18/08/2020];587:4175-9. Disponible en: <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1113/jphysiol.2009.174649>
12. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R Khan AG, Fedorak R, Gangl A, Garich J *et al.* Probiotics and prebiotics. Global Guidelines. EE. UU.: World Gastroenterol Organization; 2011-2017 [acceso 06/08/2020]. Disponible en: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-spanish-2017.pdf>
13. Martinelli M, Banderali G, Bobbio M, Civardi E, Chiara A, D'Elis S, *et al.* Probiotics efficacy in paediatric diseases: Which is the evidence? A critical review on behalf of the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr.* 2020 [acceso 02/09/2020];46(1):104. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7430011/>
14. Castañeda C. Probiótico *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745: de la investigación a la práctica clínica. *Belice J Med.* 2017 [acceso 14/08/2020];6(2):15-21. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/bd2e/4e808a392980ea1170463b9f00f2ac392a16.pdf>
15. Chang CJ, Lin TL, Tsai YL, Wu TR, Lai WF, Lu CC, *et al.* Next generation probiotics in disease amelioration. *J Food Drug Anal.* 2019 [acceso 03/08/2020];27(3):615-2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31324278/>
16. Langella P, Guarner F, Martin R [editorial]. Next Generation Probiotics: From commensal bacteria to novel drugs and food supplements. *Front Microbiol.* 2019 [acceso 05/08/2020];10:1973. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2019.01973/full>
17. Lin T-Z, Shu C-C, Lai W-F, Tzeng C-M, Lai H-C, Lu C-C. Investiture of next generation probiotics on amelioration of diseases – Strains do matter. *Med Microecol.* 2019



[acceso 03/09/2020];1-2:100002. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590097819300023>

18. Castañeda C. Probióticos de Nueva Generación. *Belice J Med.* 2019 [acceso 10/08/2020];8(2):26-32. Disponible en:

<https://62320b92-5ad1-4eb3-9daa->

[12e6ad9b1861.filesusr.com/ugd/fd7ee3\\_01c93609a0264600871108b20c2936c9.pdf](12e6ad9b1861.filesusr.com/ugd/fd7ee3_01c93609a0264600871108b20c2936c9.pdf)

19. Dao MC, Everard A, Aron-Wisnewsky J, Sokolovska N, Prifti E, Verger EO, *et al.* *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut.* 2016 [acceso 21/08/2020];65:426-36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26100928/>

20. Rodríguez-Carrio J, Salazar N, Margolles A, González S, Gueimonde M, de los Reyes-Gavilán C.G, *et al.* Free fatty acids profiles are related to gut microbiota signatures and short-chain fatty acids. *Front Immunol.* 2017 [acceso 28/07/2020];8:23. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.00823/full>

21. Plovier H, Everard A, Druart C, Depommier C, Van Hul M, Geurts L, *et al.* A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat Med.* 2017 [acceso 23/07/2020];23:107-13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27892954/>

22. Cani PD, de Vos WM. Next-Generation beneficial microbes: The case of *Akkermansia muciniphila*. *Front Microbiol.* 2017 [acceso 22/08/2020];8:1765. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29018410/Akkermansiamuciniphila>

23. Xu Y, Wang N, Tan HY, Li S, Zhang C, Feng Y. [Function of Akkermansia muciniphila in Obesity: Interactions With Lipid Metabolism, Immune Response and Gut Systems.](#) *Front Microbiol.* 2020 [acceso 21/08/2020];11:219. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32153527/>

24. Shin J, Noh J-R, Chang D-H, Kim Y-H, Kim MH, Lee ES, *et al.* [Elucidation of Akkermansia muciniphila Probiotic Traits Driven by Mucin Depletion.](#) *Front. Microbiol.* 2019 [acceso 22/08/2020];10:1137. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2019.01137/full>

25. Martín R, Miquel S, Benevides L, Bridonneau C, Robert V, Hudault S, *et al.* Functional characterization of novel *Faecalibacterium prausnitzii* strains isolated from healthy volunteers: a step forward in the use of *F. prausnitzii* as a next-generation probiotic. *Front*

Microbiol. 2017 [acceso 20/06/2020];8:1226. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28713353/>

26. Breyner NM, Michon C, de Sousa CS, Vilas Boas PB, Chain F, Azevedo, VA, *et al.* Microbial anti-inflammatory molecule (MAM) from *Faecalibacterium prausnitzii* shows a protective effect on DNBS and DSS-induced colitis model in mice through inhibition of NF- $\kappa$ B pathway. *Front. Microbiol.* 2017 [acceso 20/08/2020];8:114.

Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2017.00114/full>

27. Quévrain E, Maubert MA, Michon C, Chain F, Marquant R, Tailhades J, *et al.* Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut.* 2016 2017 [acceso 24/08/2020];65:415-425. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26045134/>

28. El Hage R, Hernández-Sanabria E, Van de Wiele T. Emerging Trends “Smart Probiotics”: Functional Consideration for the Development of Novel Health and Industrial Applications. *Front Microbiol.* 2017 [acceso 22/08/2020];8:1889. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29033923/>

29. Engels C, Ruscheweyh H-J, Beerenwinkel N, Lacroix C, Schwab C. The common gut microbe *Eubacterium hallii* also contributes to intestinal propionate formation. *Front Microbiol.* 2016 [acceso 21/08/2020];7:713. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2016.00713/full>

30. Udayappan S, Manneras-Holm L, Chaplin-Scott A, Belzer C, Herrema H, Dallinga-Thie G-M, *et al.* Oral treatment with *Eubacterium hallii* improves insulin sensitivity in db/db mice. *NPJ Biofilms Microbiom.* 2016 [acceso 24/08/2020];2:16009. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5515273/>

31. Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, Suda W, Nagano Y, Nishikawa H, *et al.* Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature.* 2013 [acceso 23/08/2020];500:232-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23842501/>

32. Pandiyan P, Bhaskaran N, Zou M, Schneider E, Jayaraman S, Huehn J. Microbiome Dependent Regulation of Tregs and Th17 Cells in Mucosa. *Front. Immunol.* 2019 [acceso 23/08/2020];10:426. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.00426/full>

33. Fernández-Murga ML, Sanz Y. Safety assessment of *Bacteroides uniformis* CECT 7771 isolated from stools of healthy breast-fed infants. Plos One. 2016 [acceso 17/08/2010];11:e0145503. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0145503>
34. Yang J-Y, Lee Y-S, Kim Y, Lee S-H, Ryu, S, Fukuda S, *et al.* Gut Commensal *Bacteroides acidifaciens* prevents obesity and improves insulin sensitivity in mice. Mucosal Immunol. 2016 [acceso 18/08/2020];10:104-16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27118489/>
35. Castañeda C. Gut Dysbiosis. EC Gastroenterol Digestive System. 2020 [acceso 10/08/2020];7(3):1-4. Disponible en: <https://www.econicon.com/ecgds/pdf/ECGDS-07-00528.pdf>
36. Langella P. Next-generation probiotics to prevent and treat inflammatory bowel disease. In: Intestinal microbiota and its host: harmony or discord? Colloquium 2018. Francia: L'Institut Servier Scientific; 2018. [acceso 10/08/2010]. Disponible en: [https://institut-servier.com/sites/default/files/publications-en/P\\_Langella\\_EN.pdf](https://institut-servier.com/sites/default/files/publications-en/P_Langella_EN.pdf)

#### Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.



