



**Disbiosis intestinal y enfermedad inflamatoria intestinal
(Intestinal dysbiosis and inflammatory bowel disease)**

Marianela Añez de Hernández¹

¹Especialista en Gastroenterología. Profesor titular jubilado de la Universidad del Zulia. Gastroenterólogo Policlínica Amado. Maracaibo.

Recibido: 1 de febrero de 2024

Aceptado: 1 de marzo de 2024

RESUMEN

La disbiosis intestinal es un desequilibrio a nivel de la microbiota intestinal, que constituye una reducción de la capacidad de absorción de los nutrientes y a través de esto induce carencia de vitaminas. La disbiosis del microbiota suele inducir la formación de células específicas contra la microbiota intestinal, por la liberación de MAMPS, lo que lleva a la secreción de interleucina pro inflamatoria. La enfermedad inflamatoria intestinal define como un grupo de trastorno que inducen la inflamación de los intestinos delgado y grueso, generando que componentes del sistema gastrointestinal sean atacados por el sistema inmunitario del individuo. La sintomatología es: dolor abdominal, diarrea, vómitos, heces con sangre. Comprenden dos grupos de enfermedades Crohn y rectocolitis ulcerosa hidiopatica. El crohn puede afectar cualquier parte del tubo digestivo gastrointestinal y la colitis ulcerosa se caracteriza por inflamación en el intestino grueso. Dentro de los factores de riesgos se encuentran el tabaquismo, la raza, antecedentes familiares y aines. Mayor incidencia en Europa, americanos, raza negra y latinos. Menores incidencias en regiones centrales y meridionales de Europa, Asia y África. En la inmunofisiopatología interviene el rol del NLP3 y regulación del NLRPH3 y el papel de las citoquinas en sus perfiles th1 o th2, con la liberación, de citoquina pro inflamatorias y el papel del ROS que son proteínas que conforman el oxígeno y tienen efectos bactericidas en la función intestinal. Debido a la falta de información sobre los factores que pueden influenciar entre disbiosis y EII, son importantes más estudios que nos aclare esta interacción que compromete el sistema gastrointestinal y las consecuencias de estas, ponen en peligro la vida del paciente.

Palabras claves: disbiosis, enfermedad inflamatoria intestinal.

ABSTRACT

Intestinal dysbiosis is an imbalance at the level of the intestinal microbiota, which constitutes a reduction in the absorption capacity of nutrients and through this induces vitamin deficiency. Microbiota dysbiosis usually induces the formation of specific cells against the intestinal microbiota, by the release of MAMPS, which leads to the secretion of pro-inflammatory interleukin. Inflammatory bowel disease is defined as a group of disorders that induce inflammation of the small and large intestines, causing components of the gastro-intestinal system to be attacked by the individual's immune system. The symptoms are: abdominal pain, diarrhea, vomiting, bloody stools. They comprise two groups of Crohn's diseases and idiopathic ulcerative rectocolitis. Crohn's can affect any part of the gastrointestinal tract and ulcerative colitis is characterized by inflammation in the large intestine. Among the risk factors are smoking, race, family history and NSAIDs. Higher incidence in Europe, Americans, blacks and Latinos. Lower incidences in central and southern regions of Europe, Asia and Africa. In munophysiopathology, the role of NLP3 and regulation of NLRPH3 and the role of citokines in their th1 or th2 profiles intervene, with the release of proinflammatory citokines and the role of ROS, which are proteins that make up oxygen and have bactericidal effects on function. intestinal. Due to the lack of information on the factors that can influence between dysbiosis and IBD, more studies are important to clarify this interaction that compromises the gastrointestinal system and its consequences, which endanger the patient's life.

Key words: dysbiosis, inflammatory bold disease.

Autor de correspondencia: Marianela Añez de Hernández. Especialista en Gastroenterología. Profesor titular jubilado de la Universidad del Zulia. Gastroenterólogo Policlínica Amado. Maracaibo. Correo: marianelaanez5@gmail.com



INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una entidad patológica de carácter multifactorial que clínicamente comprende la colitis ulcerativa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), y se caracteriza por su trastorno inflamatorio crónico que comprometen el tracto gastrointestinal y producen síntomas entéricos (1). La CU es una enfermedad recurrente y remitente que consiste en una inflamación limitada a la mucosa del colon, pero se puede extender de forma variable en sentido proximal hasta el ciego, el cuadro clínico cursa con una sintomatología, la cual corresponde a diarrea, rectorragia y dolor abdominal, en donde la seriedad se relaciona con el grado de extensión a pesar de que son síntomas que se presentan en la mayoría de los casos no se consolidan como criterio diagnóstico, por lo que es necesario la realización de exploraciones complementarias, recurriendo a estudios endoscópico, radiológicos e histológicos que sean apropiados para esta condición.

La EC, se caracteriza por la inflamación granulomatosa transmural que conlleva al desarrollo de fibrosis y estenosis, además se presenta un patrón obstructivo, lo que define el curso sintomático de CU. Este proceso inflamatorio puede afectar cualquier segmento del tracto gastrointestinal, siendo más frecuentes la afectación del íleon y colon proximal, presentándose síntomas como diarrea, dolor abdominal (1) estas dos patologías presentan diferencias sustanciales en su presentación clínica, pero tienen en común el que su mecanismo etiopatogénico sigue siendo objeto de estudio, ya que no se ha logrado establecer un consenso sobre la relación de la microbiota intestinal, factores ambientales y genéticos propios del individuo, los cuales generan una alteración en la respuesta inmunológica. El renovado interés sobre estas condiciones se le ha atribuido a una creciente frecuencia mundial y un aumento en la incidencia de la morbilidad, ya que afecta aproximadamente a 5 millones de personas en el mundo, en donde la mayor parte está en Europa 3 Millones de personas, y en EEUU 1.4 millones de personas afectadas (2). En Colombia fue incidencia de 87 casos por cada 100.000 habitantes, reportando un aumento en la última década, el cual ha sido asociado a unos procesos de globalización (2). En Venezuela no tenemos todavía esta incidencia y frecuencia estudiada.

Producto de este vacío en el conocimiento etiopatogénico, en los últimos 10 años han sugerido estudios clínicos que han centrado su interés en la posible relación entre microbiota intestinal y el desarrollo de patologías inflamatorias intestinales (3)

Microbiota Intestinal

Contribuye con diferentes aspectos de la salud, como es el caso de la interrelación con el sistema inmunológico, clave para la homeostasis inmunológica de las funciones metabólicas (4,5). En su papel metabólico la microbiota cumple funciones fisiológicas tales como síntesis de ciertas vitaminas, fermentación de polisacáridos, complejos no digeridos como fibras dietéticas, producción de ácidos grasos de cadena corta (acetato, propionato y butiratos) que regula la inmunidad protectora reduciendo la inflamación tisular y producción de triptófano que se asocia a una barrera epitelial disminuida (5-8). Cualquier cambio en el estado de la composición estructural de la microbiota intestinal que pueda alterar el equilibrio microbiano se denomina "Disbiosis" está asociado con una variedad de patologías intestinales e inflamación intestinal (9). La disbiosis como causa etiopatológica de las enfermedades inflamatorias intestinales se ha asociado a una diferencia significativa entre la microbiota intestinal de individuos sanos y pacientes con enfermedad inflamatorias intestinal en términos de carga y composición (10).



Este patrón de disbiosis, en relación con la EII, (se ha caracterizado por una disminución de las bacterias comensales, particularmente genero *Firmicutes* del grupo *Clostridium* y *Bacteroides*), además de un aumento relativo de las especies bacteriales de la enterobacteriaceas (11). También se ha reportado una disminución de las diversidades fúngica en especie como *Saccharomyces Cerevisiae* y un aumento de especies como la *Candida albicans*, *Candidas tropicales* y *Clavispora lusitanae* (12). Se han realizado muchos estudios para determinar los metabolitos producidos por esta microbiota funcional y sus posibles efectos en el proceso inflamatorio de la mucosa intestinal (12). Uno de estos estudios se proyectó en el microbioma integrado (13) ha identificado el aumento de metabolitos como el ácido nicotimérico la taurina y los acilcarnitinas, que resultan ser las más abundantes en los pacientes con EII, y cuya influencia en la activación del inflamósoma terminan en la supresión de microorganismos patógenos a través de los mecanismos inflamatorios. Todos estos metabolitos seguidos como posibles causas se han convertido en objetivos terapéuticos (14-15).

Si bien ha sido difícil determinar si los cambios en la microbiota de los pacientes son causa u efecto, o cambios del proceso inflamatorio (16) en que la modulación de la microbiota ha sido blanco de enfoques terapéuticos a la microbiota a través de diferentes agentes pro bióticos a manera de sustrato que los probióticos utilizan, y de diferentes posbióticos producido por un probiótico, para tratar la EII, (18) de igual forma; se ha trabajado en el trasplante de microbiota fecal de una persona a otra, de tal manera que con la microbiota fecal de un donante sano se busca alterar la microbiota de un receptor enfermo para inocular la inflamación y la respuesta inmunológica (19). Por ello y a partir de estos aspectos etiopatogénicos establecido, el objetivo de esta revisión es identificar la relación entre Disbiosis y EII.

Los microorganismos coexisten en el ser humano a partir de la colonización de diferentes superficies del huésped como la piel, cavidad oral y los tractos respiratorios urogenital y gastrointestinal, a estos microorganismos se les conoce como microbiota, y es en el tracto gastrointestinal su mayor lugar de concentración, encontrándose entre 10 a 30 trillones de células microbianas aproximadamente. Las cuales contribuyen a diferentes funciones metabólicas, fisiológicas e inmunológicas de tal forma que repercuten en la salud y en la enfermedad del ser humano que habitan (20). Se cree que el conjunto de genes de la microbiota intestinal es unos 3 millones, 150 veces más grande que el genoma humano. Esta gran diversidad microbiana tiene un repertorio metabólico extenso que compromete la actividad enzimática de los mamíferos en el hígado y en la mucosa intestinal (21). La microbiota intestinal hace una contribución importante al metabolismo humano al sintetizar enzimas que no están codificadas por el genoma humano, por ejemplo, por la descomposición de polisacáridos y poli fenoles, síntesis de vitaminas, además de la absorción de algunos iones (21-22). Esta colonización inicia desde el nacimiento del ser humano, en donde el ambiente intrauterino estéril del intestino del recién nacido es colonizado por una comunidad microbiana incipiente que se ha desarrollado y evoluciona hacia una comunidad más compleja durante los primeros 2 años de vida extrauterina, este proceso de colonización depende de diferentes factores, tales como el nacimiento, la prematuros, la microbiota materna, el tipo de alimentación y la higiene ambiental.

El primer contacto que recibe el recién nacido ocurre durante el parto a través del paso vaginal y luego el contacto por el medio ambiente. Así los microorganismos colonizadores comprenden anaerobios facultativos, que posteriormente con la ingesta de leche materna o la incorporación



de otros alimentos a la dieta se irán incrementando con la adición de *E. coli*, *Lactobacilo SPP*, *Bacteroides* y otras bacterias gran positivas (23). La evidencia reporta que los neonatos por parto presentan un microbioma más diverso que los neonatos nacidos por cesárea y logrando albergar una mayor percepción de genes resistentes a los antibióticos, lo que soportaría la importancia del Microbioma Infantil. Hacia los 2 años de edad, es posible encontrar una Microbiota consolidada como la del adulto, la cual se ve influenciada por diferentes factores, como la dieta, el genotipo del huésped, la medicación o tratamientos antibióticos y el stress, lo que configura la composición de la Microbiota Intestinal, haciéndola dinámica toda la vida (24).

Papel fisiológico de la Microbiota Intestinal.

Muchas funciones importantes se le han atribuido a la microbiota intestinal, entre ellas las de defensa contra patógeno, maduración del sistema inmune, mantenimiento del homeostasis intestinal y la nutrición propia del huésped (25). Hasta hace poco el colon solo se consideraba un lugar de transición de componentes no digeridos. Basándose en su potencial bioquímico, se le ha sugerido que la Microbiota Intestinal constituye un órgano metabólico. Por si mismo dado potencial metabólico comparado con el hígado. Estas funciones incluyen la utilización de carbohidratos no digeribles y de gliconjugados derivados del huésped, la desconjugación y la deshidrolación de ácidos biliares, la reducción de colesterol y la biosíntesis de vitaminas (grupos KyB) e isoprenoides y el metabolismo de aminoácidos y xenobióticos. Estas funciones dan como resultado la recuperación de energía y nutrientes para el crecimiento y la proliferación bacteriana (25).

Debido a que el huésped carece de capacidad enzimática para degradar carbohidratos complejos, como polisacáridos o carbohidratos no digeribles (almidón resistente, polisacáridos sin almidón, fibras de origen vegetal y oligosacáridos no digeribles). Glucanos derivados del huésped (mucinas glucoesfingolípidos) y algunas proteínas de la dieta; estos alimentos se escapan a la absorción en el intestino delgado, por lo que pasan al colon en donde son fermentados por microorganismos. Sin embargo, lo más relevante en relación con la salud humana, se evidencia en el importante efecto modulador de diferentes procesos fisiológicos que resultan indispensables para la homeostasis, no solo intestinal sino también a nivel sistémico. Interviniendo en los procesos más complejos. (26).

De igual forma se ha podido evidenciar que diferentes tipos de metabolitos influyen en proceso fisiológico del huésped, mediante la unión a membranas celulares o a receptores nucleares, tal como es el caso de los ácidos grasos de cadena corta, siendo los más abundante el acetato, propionato y butiratos.

Dentro del cuerpo humano el acetato es producido por diversas bacterias, de tal forma que este compuesto es transportado a los tejidos epiteliales en donde cumplen un papel fundamental en el metabolismo del colesterol y la lipogénesis, de la misma forma que cumple con un papel fundamental en la regulación del apetito a nivel del sistema nervioso central (26). En el caso del propionato con una respuesta directa en la homeostasis del huésped, el mismo es producido principalmente por especies de *Bacteroides* como el *Negativicutes* y también por algunas especies de *Clostridium*. El propionato también puede unirse al GPR-43 expresado en linfocitos para mantener una respuesta inmune adecuada, ya que esta estimulación permite un aumento en la producción de factores microbianos y en la reducción de la proliferación de las células cancerosas. Por el contrario, la disminución del propionato contribuye, a la menor abundancia



de células T específicas (células T asociadas a la mucosa en la lámina propia del intestino). En conjunto tales cambios en el entorno microbiano y en los metabolitos inducen una fuga de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) como el lipopolisacárido (LPS) que, al aumentar en sangre, desencadena una inflamación de bajo grado. (27). Finalmente, el butirato es producido por especies de *Firmicutes* incluidas algunas *lachnospiraceae* y *faecalibacterium prausnitzii* este metabolito es reconocido por receptores acoplados a proteínas G como GPR – 41 y GPR – 43 expresado en las células enteroendocrinas. Lo cual conlleva a la secreción de péptidos intestinales como el péptido 1 similar al glucagón (GLP - 1) y el péptido YY (PYY). Este efecto contribuye a reducir la ingesta de alimentos y a mejorar el metabolismo de la glucosa. De igual forma resulta fundamental como fuente de energía para los colonocitos humanos, además de tener actividad anticancerígena potencial a través de su capacidad para regular la expresión génica inhibiendo las listonas disatilasas (27).

En este sentido, los mecanismos de acción de algunos ácidos grasos de cadenas cortas, ha resultado ser diferentes de lo que se pensaba. Un ejemplo de ello es el butirato durante décadas se consideró que el butirato era una fuente de energía esencial para la proliferación de las células del colon; constituyendo de manera excesiva con el mantenimiento de la función de la barrera intestinal del epitelio. Sin embargo en un estudio (28) se pudo concluir que el butirato también puede influir en el entorno microbiano al favorecer la comunicación con células huésped mediante la activación del receptor y activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR γ) lo que conduce a la oxidación beta y al consumo de oxígeno, un fenómeno que contribuye a mantener la condición anaeróbica de la luz intestinal, este mecanismo favorece contra la expresión de las bacterias potencialmente patógenas, ya que cantidades extremadamente bajas de oxígeno resultan de una condición necesaria para prevenir la expansión de patógenos anaeróbicos facultativos como la *Salmonella* o la *E. coli*. La falta de activación del PPAR γ conduce a un mayor oxígeno disponible para la microbiota en la proximidad de la mucosa lo que aumenta la producción de *Enterobacteriaceae*.

Disbiosis en Enfermedad Inflamatoria Intestinal

El concepto de disbiosis se puede plantear en términos generales como el aumento de los patobiontes, pérdida de comensales o disminución de la diversidad, lo que se encuentra asociado con el desarrollo de la enfermedad. La colonización del intestino por parte de bacterias tiene un efecto profundo sobre la homeóstasis metabólica e inmunológica intestinal, particularmente en el periodo neonatal. La interrupción del proceso de colonización inicial puede resultar en disbiosis en un momento que las funciones metabólicas intestinales recién se están desarrollando (29) la composición de la microbiota intestinal en individuos sanos es estable a nivel filogenéticos, siendo *Bacteroides* y *Firmicutes* dominantes. Su prevalencia indica que la microbiota intestinal es un sistema altamente adaptado que ha evolucionado con el huésped dada la amplia contribución de la microbiota intestinal a la salud humana, la disbiosis está destinada a afectar no solo al intestino si no también a otros sistemas, incluidos las enfermedades cardiovasculares (por regulación de los niveles de colesterol séricos asociadas a los ácidos biliares y por inflamación crónica y la diabetes) (absorción de carbohidratos y control glicémico). Las enfermedades inflamatorias intestinales influyen enfermedades atópicas, como la EII por estimulación inmunitaria inapropiada, las enfermedades neoplásicas (por activación carcinógena e hiperproliferación relacionada con inflamación crónica) una de las más estudiadas entre la afectación de la salud humana y el desbalance del microbioma intestinal es la EII la que ha sido los últimos años objetivo terapéutico en investigación (29). La EII es una enfermedad



crónica inmunomediada que afecta el tracto gastrointestinal. Se cree que la enfermedad se desarrolló como resultado de interacciones del medio ambiente, microbianos e inmunomediadores en un huésped genéticamente susceptible. En sujetos humanos varias observaciones apoyan el papel del microbioma en pacientes con EII (29). Por ello la actividad de la enfermedad es más evidente en áreas donde las poblaciones bacterianas son más altas (el colon) y en donde hay estasis relativa de materia fecal (Íleon terminal y recto). La evidencia más directa del papel de las bacterias comensales proviene de la observación de la actividad de la EII en aquellas partes del intestino que albergan el mayor número y diversidad de bacterias (29). En estudios de la metagenómica de la microbiota intestinal de pacientes con esta patología (30) se ha observado, que, en comparación con sujetos sanos, las muestras de microbiota evidencian una disminución en la diversidad general y una abundancia reducida de taxones antiinflamatorios, cambios que son específicos para las diversas bacterias, hongos y virus. Sin embargo, ha sido difícil determinar si los cambios de la microbiota en pacientes con EII son causales o más bien resultado de la inflamación, del tratamiento o de ambos. En un estudio realizado en 2017 (31) se determinó que la EC está asociada con una composición microbiana intestinal más alterada e inestable que la CU. En pacientes con EC hay una pérdida de los organismos beneficiosos productores de butirato como las especies *Faecalibacterium* y *Christensenellacia*, *Methanobrevibacter* y *Oscillospira*. Sin embargo, también ha sido posible encontrar una correlación con el aumento de comensales que integran normalmente la microbiota intestinal, como es el caso de *Rominococcus navis* (32), un microorganismo gran positivo anaerobio, cuya influencia se ha podido comprobar tras la producción de moléculas de glucomanano, que de manera directa inducen una respuesta inmune innata ya que esta molécula es reconocida como receptores tipo tol 4 (TLR4) (33).

Por otro lado, se ha demostrado que los metabolitos fisiológicamente activos y funcionalmente importantes se reducen en pacientes con EII. Los ácidos grasos de cadena corta incluido acetato, propionato y butirato, se reducen conforme disminuyen las bacterias que lo producen. En este caso la disbiosis en EII, también se asocia a una pérdida de las especies bacterianas que producen butirato, como el *Faecalibacterium prausnitzii* y *Roseboria hominis*, lo cual coincide con la tendencia general hace una reducción de los ácidos grasos de cadena corta fecales reportado en estudios metabólicos de EII humano. Finalmente se resalta que la función de la microbiota intestinal, como mediador inflamatorio para la EII, incluyen los metabolitos taurina, histamina y esperrina, que se asocian a la microbiota, dan a la interface de huésped y el microbioma al modular la señalización del inflamósoma NLPR6, la secreción epitelial de la IL – 18 y los perfiles de los péptidos antimicrobianos (AMP). La distorsión de este panorama equilibrado de AMP, ante la deficiencia del inflamósoma, promueve el desarrollo de disbiosis lo que lleva a una activación de la caspasa – 1 colonica, la secreción de la IL – 18 y la producción epitelial de ANG – 4 , componentes clones para desarrollar una respuesta inflamatoria (34) todos estos hallazgos abren un camino hacia la terapéutica dirigida y a la restauración de la microbiota intestinal como es el caso de trasplante fecal, una terapia netamente eficaz pero de infección recurrente por los *Clostridium difficile* que ha ganado interés con un tratamiento novedoso para la EII en tanto se logra la restauración de la homeóstasis microbiana intestinal en pacientes con disbiosis (34).

CONCLUSIONES

A las EII, patologías de incidencias crecientes se le ha atribuido cambios en la composición y funcionalidad de la microbiota intestinal, la cual se desencadena la respuesta inflamatoria, aún no está claro si su relación es de tipo casual o si es un efecto como tal del proceso patológico.



Sin embargo, ante el amplio interés de la investigación en la actualidad, ha sido posible determinar la mejoría de la enfermedad al considerar dicha microbiota como objetivo terapéutico, lo que ha demostrado una mayor efectividad con el tratamiento de la EII. Por otro lado, es importante destacar el papel de la microbiota intestinal en la etiopatogenia de la CU y la EC, dado que las diferencias en la composición microbiana intestinal en individuos sanos en contraposición con los enfermos, dan cuenta del proceso inflamatorio y la respuesta inmunológica acentuada. De los artículos revisados en esta revisión se puede concluir que hay una relación directa entre cambios de la microbiota intestinal y el desarrollo patológico de las EII; para determinar de manera más exacta el mecanismo etiopatogenico de la microbiota sobre la salud humana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baños J, Puentes R, López MA, Saffon G, Reyes V, Parra MT, Galiano M, Barraza J, Molano E, Álvarez R, Corrales LE, Vargas F, Álvarez L, Limas R, Prieto P, Yance F, Díaz J. Caracterización de la enfermedad inflamatoria intestinal en Colombia: resultados de un registro nacional. *Revista de Gastroenterología de México*. 2020; 85(2): 1-10.
2. Bastida G, Garrido A, Valero E, del Pozo P. Enfermedad de Crohn. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2020; 13 (11): 603-602.
3. Ballester MP, Boscá- Watts MM, Mínguez M. Crohn's Disease. *Medicina Clínica Práctica*. 2018; 151 (1): 26-33.
4. Aguirre D, Archila PE, Carrera J, Castaño R, Escobar CM, García DR, Consenso Colombiano de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. *Rev Col Gastroenterol*. 2012; 27(1): 1-44.
5. Chia-Hui L. Microbiota dysbiosis and barrier dysfunction in inflammatory bowel disease and colorectal cancers: exploring a common ground hypothesis. *Journal of Biomedical Science*. 2018; 25(78). 1-14.
6. Ilhan N. Gut microbiota and metabolism. *International Journal of medical biochemistry*. 2018;1(3):115-28.
7. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, Tuohy K. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *European Journal of Nutrition*. 2018; 57(2).
8. Visconti A, Le Roy CI, Rosa, Rossi N, Martin TC, Mohny RP, Li W, Rinaldis ED, Bell JT, Venter C, Nelson KE, Spector TD, Falchi M. Interplay between the human gut microbiome and host metabolism. *Nature communications*. 2019; 10 (4505).
9. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microbiota Ecology in Health and Disease*. 2015; 25.
10. Brüssow H. Problems with the concept of gut microbiota dysbiosis. *Microbial Biotechnology*. 2019; 13 (2). 423–434.
11. Padrón CA. Human gut microbiota and diet. *Food Sciences*. 2019; 12(1). 31-42.
12. Liu S, Wenjing Z, Lan P, Xiangyu M. The microbiome in inflammatory bowel diseases: from pathogenesis to therapy. *Protein Cell*. 2020.
13. Proctor LM, Huot H, Fettwels J, Lloyd J. The Integrative Human Microbiome Project. *Perspective*. 2019; 569 (7758):641-648.
14. Lavel A, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease. *Nature reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2020; 17, 223–237. DOI:10.1038/s41575-019-0258-z
15. Seishima J, Iida N, Kitamura K, Yutani M, Wang Z, Seki A, Yamashita T, Sakai Y, Honda M, Yamashita T, Kagaya T, Shirota Y, Fujinaga Y, Mizukoshi E, Kaneko S. Gut-derived *Enterococcus faecium* from ulcerative colitis patients promotes colitis in a genetically susceptible mouse host. *Genome Biology*. 2019; 20(252).
16. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clinical Journal Gastroenterology*. 2018; 11(1):1-10.



17. Qiao YQ, Wen C, Hua Ran Z. Therapeutic modulation of gut microbiota in inflammatory bowel disease: More questions to be answered. *Digestive Diseases and Sciences*. 2016;17(12):800-810.
18. Knox NC, Forbes JD, Van Domselaar GV, Bernstein CN. The Gut Microbiome as a Target for IBD Treatment: Are We There Yet?. *Curr Treat Options Gastroenterology*. 2019;17(1):115-126.
19. Syal G, Kashami A, Shih DQ. Fecal Microbiota Transplantation in Inflammatory Bowel Disease: A Primer for Internists. *The American Journal of Medicine*. 2018.
20. Arrieta MC, Stiemsma L, Amenyogbe N, Brown EM, Finlay B. The Intestinal Microbiome in early life: Health and Disease. *Frontiers in Immunology*. 2014; 5(427): 1-18. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00427
21. Bull M, Plummer NT. Part 1: The Human Gut Microbiome in Health and Disease. *Integrative Medicine: A Clinician's Journal*. 2014; 13(6): 7-22.
22. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *The Lancet*. 2003; 360. 512-519.
23. Mutic AD, Jordan S, Edwards SM, Ferratini EP, Thul TA, Yan I. The postpartum Maternal and Newborn Microbiomes. *MCNA J Matern Child Nurs*.2017; 42(6): 326–331.
24. Cani P. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Recent advances in basic science*. 2020; 67(9): 1716-1725.
25. Kovatcheva-Datchary P, Tremaroli V, Backhed F. The Gut Microbiota. *The Prokaryotes*, 2013. 3-24.
26. Glassen KL, Abraham BP. The microbiome and inflammatory bowel disease. *The journal of allergy and clinical immunology*. 2020; 145(1): 16-27. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.11.003
27. Lavel A, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease. *Nature reviews gastroenterology and hepatology*. 2020. 17: 223-237.
28. Annese Vito, Rogai F, Settesoldi A, Bagnoli S. PPAR γ in Inflammatory Bowel Disease. *PPAR Research*. 2012.
29. Chavéz ME. Gut microbiota in health and disease. *Revista gastroenterología de México*. 2013; 78(4) : 240-248.
30. Peterson DA, Frank DN, Pace NR, Gordon JI. Metagenomic Approaches for Defining the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases. *Cell Host Microbe*. 2010; 3(6): 417–427.
31. Pascal V, Pozuelo M, Borrueal N, Casellas F, Campos. Una firma microbiana de la enfermedad de Crohn. 2017; 66 : 813-822
32. Henke MT, Kenny DJ, Cassilly, Vlamkis H, Xavier RJ, Clardy J. *Ruminococcus gnavus*, a member of the human gut microbiome associated with Crohn's disease, produces an inflammatory polysaccharide. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2019; 116 (26): 12672–12677.
33. Brantley A, Yassour M, Sauk J, Garner A, Juan X, Arthur T, Lagoudas GK, Vatanen T, Fornelos N, Wilson R, Bertha M, Cohen M, Garber J, Khalili H, Gevers D, Ananthakrishnan AN, Kugathasan S, Lander ES, Blainey P, Vlamakis H, Xavier RJ, Huttenhower C. A novel *Ruminococcus gnavus* clade enriched in inflammatory bowel disease patients. *Genome medicine*. 2017; 9(103).
34. Levy M, Thaiss CA, Zeevi D, Armit I, Segal E, Elinav E. Microbiota- Modulated Metabolites Shape the Intestinal Microenvironment by Regulating NLRP6 Inflammasome Signaling. *CELL*. 2015; 163 (6): 1428-1443.