

Importancia de la microbiota en la regulación fisiológica e inmunológica del sistema gastrointestinal

Importance of the microbiota in the physiological and immunological regulation of the gastrointestinal system

Beltrán D. María Angie¹, Cáceres M. Brian Alejandro¹, Sierra G. Jennifer V¹

Recibido: 22 de noviembre de 2017

Aceptado: 12 de diciembre de 2017

Resumen

La microbiota es una herramienta fundamental para el desempeño óptimo del sistema gastrointestinal, tanto para funciones fisiológicas como mecanismos inmunológicos, siendo estos últimos un sitio diana en posibles tratamientos si se conoce plenamente su funcionamiento y regulación. Se sabe que la microbiota desde que inicia su colonización en el huésped regula la respuesta inmune durante toda la vida del individuo y un cambio desfavorable en esta puede ocasionar daños en la simbiosis desfavoreciendo a las dos partes, No obstante es importante reconocer que durante todo el proceso de maduración de un individuo es casi inevitable que el buen estado de la microbiota se mantenga, cuando esta se ve afectada (ya sea por periodos largos o cortos de tiempo) existen diversas formas de reestablecerla y uno de ellas es el uso de probióticos.

Palabras claves: sistema gastrointestinal, microbiota intestinal, respuesta inmune, probióticos.

Abstract

The microbiota is a fundamental tool for the optimal performance of the gastrointestinal system, both for physiological functions and immunological mechanisms, the latter being a target site in possible treatments if its operation and regulation are fully known. It is known that the microbiota since its colonization begins in the host regulates the immune response during the whole life of the individual and an unfavorable change in this can cause damage to the symbiosis by disadvantaging the two parties. However, it is important to recognize that throughout the process of maturation of an individual is almost inevitable that the good state of the microbiota is maintained, when this is affected (either for long or short periods of time) there are several ways to reestablish it and one of them is the use of probiotics.

Keywords: gastrointestinal system, intestinal microbiota, immune response, probiotics.

1. Estudiantes Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca.

Introducción

La microbiota intestinal tiene diferentes cambios a lo largo de la vida, desde el nacimiento hasta la vejez. La microbiota representa un papel fundamental en la en la digestión, el sistema inmune y como recientes estudios lo han demostrad también importancia del cambio de esta misma en el envejecimiento. Si existe una dieta adecuada y como tratamiento preventivo los probioticos las enfermedades que se relacionan con edades avanzadas como la inflamación intestinal, la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa pueden evitarse ya que la disminución del recuento de bacterias benéficas como Bifidobacteria pueden ser factores para que se desencadene la patología. Este artículo de revisión tiene como objetivo resumir a través de literatura actual la asociación entre la microbiota intestinal y su respuesta inmune, dando como enfoque terapéutico preventivo a los probióticos.

El sistema gastrointestinal

La denominación de sistema digestivo se usa para hacer referencia a él tracto gastrointestinal o el tubo digestivo y los órganos accesorios asociados con la digestión [1]. es un tubo hueco que mide aproximadamente 29 pies de largo en adultos; El sistema digestivo Comienza en la boca, pasa por el tórax, el abdomen y la pelvis y termina en el ano [2-3], además de poseer Algunos órganos adicionales como dientes, la lengua, las glándulas salivales y la exocrina páncreas, hígado y vesícula biliar [3-4] (cuadro 1).

Componentes del sistema digestivo
Boca.
Faringe.
Esófago.
Estómago.
Intestino delgado.
Intestino grueso.
Recto y canal anal

Cuadro 1. Componentes principales del sistema digestivo. Tomado y modificado de Waugh y Grant 2010.

Órganos complementarios del sistema digestivo
Dientes.
Lengua.
Tres pares principales de glándulas salivales.
Hígado.
Páncreas. Vejiga de vidrio.

Cuadro 1. Órganos complementarios del sistema digestivo Tomado y modificado de Waugh y Grant 2010.

El intestino cumple principalmente de tomar alimentos y fluidos del entorno externo y preparar los nutrientes, el agua y los electrolitos en componentes que pueden tomarse en el entorno interno del cuerpo [1-5], todo lo anterior con la finalidad de proporcionar los componentes necesarios para la actividad celular (proceso vital para todo el organismo) en una forma en que las células puedan hacer uso de los mismos.

Capas del sistema gastrointestinal

El tracto gastrointestinal tiene cuatro capas principales que incluyen Mucosa o membrana mucosa (capa más interna), Submucosa, Muscularis externa (capa muscular) y la capa Serosa (capa más externa) [1-3-4]. Por su parte La mucosa se compone de tres capas. La capa más interna de la mucosa es el epitelio, que actúa como una superficie protectora, la intermedia denominada lámina propia que soporta el epitelio y es una capa de tejido conjuntivo que contiene tejido linfóide que protege el intestino de las bacterias intestinales y finalmente la capa más de la mucosa, denominada la Muscularis mucosa, es una delgada capa de músculo liso [1-4]

La submucosa es una gruesa capa de tejido conectivo que contiene nervios, vasos sanguíneos y glándulas. Esta capa permite que el tracto gastrointestinal se estire para acomodar los alimentos que pasan a través de él, además los nervios son importantes para el control de las secreciones de los órganos del tracto gastrointestinal mediante la formación de plexos contro-

lado, [1-4-6] resaltando que El movimiento y la producción de secreciones en el tracto gastrointestinal están bajo el control del sistema nervioso autónomo a través del plexo mientérico que se encuentra entre las capas musculares La capa muscular se compone generalmente de dos capas de músculo liso, una capa circular interna y una capa longitudinal externa estos trabajan en conjunto para producir movimientos propulsivos y contribuir a la mezcla de sustancias, además cabe resaltar que El movimiento y la producción de secreciones en el tracto gastrointestinal están bajo el control del sistema nervioso autónomo a través del plexo mientérico que se encuentra entre las capas musculares [1-4-5] . Finalmente, La serosa o peritoneo visceral es una capa externa de tejido conectivo que cubre los órganos digestivos y evita la fricción entre ellos mediante la descarga de un fluido seroso delgado durante el movimiento peristáltico. También cubre los órganos de la cavidad abdominal, mientras que el peritoneo parietal cubre la pared abdominal [1-4-5]

Mecanismos inmunológicos que contribuyen al funcionamiento del tracto gastrointestinal

El tracto gastrointestinal es el lugar más grande en el cuerpo que está en contacto con el medio externo, cumpliendo la función de procesamiento de alimentos y supervivencia de microbios simbióticos comensales mientras eliminan patógenos nativos [7]. Tal característica lo convierte en una principal línea de defensa en la

cual las células endoteliales proporcionan una barrera física y a su vez trabajan en conjunto con las células inmunes y estromales para evitar el contacto directo de los microorganismos patógenos con el epitelio e identificar a plenitud los antígenos que si deben tolerarse como autoantígenos, microbios simbióticos y alimentos [8]. Además se estima que el tracto gastrointestinal puede albergar hasta el 70% de la población de linfocitos del cuerpo, por lo que es el órgano inmunológico más grande [9].

El epitelio está constituido por una única capa de diferentes células epiteliales intestinales (CEI) (figura 1) , en la base de las criptas intestinales las celular madre y endocrinas dan lugar a enterocitos, células caliciformes, células de Paneth y células enteroendocrinas las cuales se denominan células epiteliales intestinales especializadas (CEI) cada una con una función especializada (cuadro 2) [10]. A demás de las CEI existen más piezas que contribuyen a el perfecto desarrollo inmunológico del sistema inmune como por ejemplo las uniones de oclusión que están conformadas por claudinas, ocludinas, zonula ocludens y moléculas de adhesión de unión las cuales además de regular la permeabilidad al agua, iones y nutrientes crean una unión muy estrecha entre las células vecinas para evitar la entrada de patógenos, resaltando que este mecanismo puede verse alterado por procesos como la inflamación o infección (como por ejemplo manifestaciones clínicas relacionadas con patógenos involucrados en diarrea aguda).

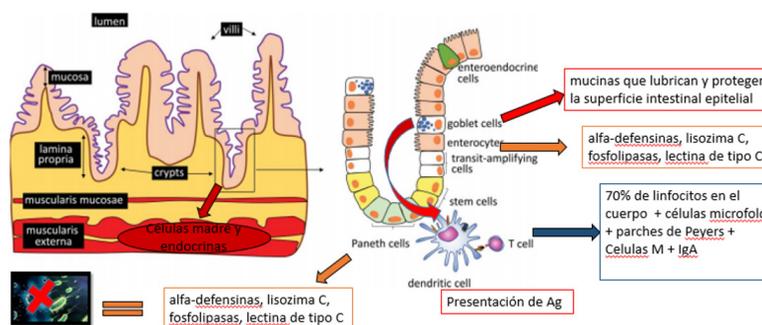


Figura 1. Representación de la especialización de las CEI y su ubicación.

Tomado y modificado de: Takiishi, T, Morales fenero, C.I, Saraiva câmara, N.O. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life . Tissue Barriers. 2017;5(4): 12

Cabe aclarar que además de toda la maquinaria presenten en la parte externa del endotelio intestinal, Bajo el epitelio, la lámina propia (LP) alberga células dentífricas (células presentadores de antígenos), tejido linfoide que se asocia con el intestino y el cual está compuesto de Placas de Peyer (sitios de inducción importantes que contienen todas las células inmunocompetentes necesarias para inducir respuestas específicas de antígeno), linfocitos y linfocitos intraepiteliales [13-14]. En adición el epitelio de la Lamina propia no solo tiene la capacidad de reconocer y reaccionar a cualquier antígeno también posee mecanismos para el transporte de antígenos hasta la maquinaria posterior a este como lo son las células de células de Microfold y para completar la estructura inmunológica del sistema gastrointestinal, el sistema inmune adaptativo secreta factores como inmunoglobulinas [15].

Influencia de la microbiota en el desempeño de la barrera gastrointestinal

Se sabe que desde el momento en el que la microbiota comienza la colonización del tracto gastrointestinal de un individuo además de iniciar con la modulación de muchos procesos fisiológicos, se induce la inmunidad en la barrera intestinal [16]. Estudios en ratones demostraron que si las CEI son afectadas por la microbiota la formación de microvellocidades y renovación celular está completamente alterada (de aquí que sea tan importante la regulación de la misma) [17]. Pero quizá uno de los factores más importantes en relación con la microbiota sea el desarrollo del sistema nervioso entérico (SNE) (subdivisión del sistema nervioso autónomo que se encarga de controlar directamente el aparato digestivo), se ha podido evidenciar que la presencia de antibióticos diseñados para alterar o dañar la flora normal que fueron usados en ratones, disminuyen la actividad de los neurotransmisores del SNE y por ende la motilidad intes-

tinal (que a su vez afecta al establecimiento de la microbiota) desencadenando así las patologías que corresponden a dicho cuadro [18-19-20]

Función de los alimentos en la microbiota intestinal

La dieta es uno de los factores más influyentes para alterar la composición de la microbiota intestinal. Las dietas basadas en animales promueven el crecimiento de microorganismos tolerantes a la bilis. Por el contrario, las dietas basadas en plantas elevan la abundancia de especies bacterianas que digiere polisacáridos. Según estudios se evidenció que los microorganismos tolerantes a la bilis como *Alistipes*, *Bifidobacterium* y *Bacteroides* aumentó durante el consumo de dieta basada en animales, mientras que se observó una disminución en la abundancia de Firmicutes implicados en el metabolismo de polisacáridos de plantas dietéticas (*Roseburia*, *Eubacterium rectale* y *Ruminococcus bromii*) [21] pero se debe tener en cuenta que los patrones dietéticos a corto plazo siguen siendo ineficaces para desencadenar cambios significativos. Cuando la dieta tiene más alto contenido de fibra vegetal la fermentación microbiana de los polisacáridos puede evidencia que el aporte energético es más elevado en un 10% debido a los polisacáridos.[22].

La microbiota intestinal hace parte de un grupo de interacciones con el cuerpo generando así simbiosis para mantener y prevenir algunas enfermedades. [23] La dieta afectan la estructura y la actividad de las bacterias intestinales, donde la ingesta de alimentos como el alto contenido de azúcar / grasas y bajas fibras dietéticas, frutas y verduras está asociada con la estructura y función alteradas de la flora comensal en el intestino [24]. Las bacterias Gram- negativas tienen la capacidad de librar un lipopolisacárido (AGCC)

que actúa como una endotoxina el cual es un complejo graso de carbohidratos que pueden causar inflamación,[25-26] es por ello que el consumo de dietas ricas en fibras o carbohidratos indigeribles promueven la producción de AGCC mediante la fermentación por bacterias intestinales , donde estos polisacáridos puede obstaculizar el sistema inmunitario, que causa varias enfermedades relacionadas con el intestino en sujetos humanos de edad avanzada. [27]

El envejecimiento en relación con la microbiota intestinal.

Los microbios comienzan a colonizar en el intestino desde el momento del nacimiento y alcanzan la maduración dentro de los primeros dos años. [29] Al nacer según estudios se estima que el bebé nace con una flora gastrointestinal estéril y durante el nacimiento es cuando el intestino del recién nacido se expone a la microbiota del canal de parto de la madre y el ambiente, es en ese momento

donde comienza la colonización del intestino. Durante los primeros dos años de vida la flora intestinal es variable ya que su alimentación y exposición según la etapa de descubrimiento del entorno. Después de los dos años los niños comienzan a comer alimentos sólidos como carne, vegetales, que son carbohidratos y fibras complejos de digerir es en ese momento donde la actividad bacteriana adquiere un papel más importante para el proceso digestivo del individuo. Y al llegar a la tercera edad la flora intestinal se ve alterada y es menos diversa que en edades más jóvenes. [30-31]. Estudios han demostrado que la microbiota intestinal de los sujetos ancianos se altera como un incremento en la abundancia y diversidad de *Bacteroides* especies y disminución en la diversidad de *Bifidobacteria* [32]. Algunas alteración en la microbiota intestinal durante el envejecimiento proporciona un entorno favorable para el crecimiento de patógenos en el intestino. El uso de prebióticos o probióticos podría mantener una diversidad de microbios beneficiosos intestinales. [33]



Figura 2. Representación de la dieta en la composición de la microbiota intestinal.

Importancia de los probióticos en la regulación de la flora intestinal

Las personas mayores (> 65 años) son más susceptibles a las enfermedades y discapacidades relacionadas con la edad. Hasta la fecha, la asociación entre la microbiota intestinal y el envejecimiento es poco conocida. Sin embargo, varios estudios han sugerido que mantener una microbiota intestinal equilibrada al tener dietas que contienen fibra / carbohidratos accesibles a las microbiotas (MAC) o tomar los pro / prebióticos correctos puede ayudar en la prevención y tratamiento de condiciones fisiopatológicas relacionadas con la edad, que pueden promover longevidad [28] Los probióticos ofrecen efectos benéficos como alternativas de tratamiento, modulando así la microbiota intestinal. [34] Se ha descubierto que las especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* , dos de las bacterias probióticas más comunes, no solo mejoran las respuestas del sistema inmunitario sino también ejercen un efecto positivo sobre la estabilidad de la microflora preexistente, inhiben la colonización de patógenos y mejoran los efectos tróficos de la mucosa estimulando la respuestas de barrera de células epiteliales [35]. Esto es gracias a que los probióticos expresan patrones moleculares asociados a patógenos; los cuales pueden imitar la función de las bacterias comensales activando los receptores de reconocimiento de patrones en las superficies de la mucosa epitelial, regulando así la expresión de los genes implicados en la respuesta inmune del huésped. [34] El consumo de prebióticos / probióticos junto con una dieta nutritiva estimula el crecimiento y la funcionalidad de las especies bacterianas en la microbiota intestinal para obtener beneficios para la salud durante la vejez. Los prebióticos son ingredientes fermentados selectivos o ingredientes alimentarios no digeribles, que promueven el crecimiento y las actividades de las especies bacterianas selectivas en la microbiota intestinal para mantener la salud [36]

Discusión

La microbiota del sistema digestivo juega un papel importante en la salud de todo individuo. A pesar del cambio en la alimentación a lo largo de la vida, se evidencia que la alteración en al llegar a la vejez con disminución en la diversidad de Bifidobacteria. Bifidobacteria pueden ser tomadas como prebióticos para restaurar el intestino utilizándose como terapia para enfermedades intestinales como colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn, al ser esta una bacteria ácido láctica se encuentra en alimentos fermentados como el yogur y el queso, es por ello que las Bifidobacterias se utilizan en probióticos que actúa de una manera alternativa al uso de antibióticos. Al encontrarse en los probióticos tienen la capacidad de romper los alimentos y ayudar al cuerpo a absorber los nutrientes y evitar el sobre crecimiento bacteriano. Los probióticos se utilizan como alternativa complementaria a los antibióticos ya que pueden prevenir o minimizar la muerte de las bacterias que hacen parte de la flora normal.

Para finalizar La microbiota intestinal es más que una simple simbiosis fisiológica que beneficia ambas partes (microorganismo y huésped), por el contrario, gracias a procesos como este es que se adquieren modificaciones inmunológicas que son vitales para la supervivencia y que si son estudiadas a profundidad en compañía de mecanismos como los ejercidos por las CIE podrían adentrarnos aún más en mecanismos fisiopatológicos que podrían ser utilizados como diana para diversas investigaciones en tratamientos y patologías ya conocidas, en adición resulta interesante ver como inmunológicamente el sistema gastrointestinal es capaz de identificar y diferenciar de una manera acertada todos los antígenos a los que es sometido constantemente y como el mismo se puede alterar en presencia de un daño en el microbiota que este posee.

Referencias

1. Standard , N. The digestive system: part 1. Art and science . 2014;28(24): 37-45
2. Thibodeau GA, Patton KT (2008) Structure & Function of the Body. 13th edition. Elsevier Mosby, St. Louis MO
3. Waugh A, Grant A (2010) Ross and Wilson Anatomy and Physiology in Health and Illness. 11th edition. Churchill Livingstone Elsevier, Edinburgh.
4. Tortora GJ, Derrickson BH (2013) Essentials of Anatomy and Physiology. Ninth edition International Student Version. John Wiley and Sons, Hoboken NJ.
5. Sherwood L (2013) Introduction to Human Physiology. Eighth edition. Brooks/Cole, Pacific Grove CA
6. Richter JE (2007) Gastroesophageal reflux disease. Best Practice & Research: Clinical Gastroenterology. 21, 4, 609-631.
7. Takiishi, T, Morales fenero, C.I, Saraiva câmara, N.O. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. Tissue Barriers. 2017;5(4): 12
8. Odenwald MA, Turner JR. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017;14:9-21. doi:10.1038/nrgastro.2016.169. PMID:27848 962
9. Pabst R, Russell MW, Brandtzaeg P. Tissue distribution of lymphocytes and plasma cells and the role of the gut. Trends in immunology. 2008;29:206-8; author reply 9– 10. doi:10.1016/j.it.2008.02.006. PMID:18394963
10. McDole JR, Wheeler LW, McDonald KG, Wang B, Konjufca V, Knoop KA, Newberry RD, Miller MJ. Goblet cells deliver luminal antigen to CD103C dendritic cells in the small intestine. Nature. 2012;483:345-9.doi:10.1038/nature10863. PMID:22422267
11. Ramanan D, Cadwell K. Intrinsic Defense Mechanisms of the Intestinal Epithelium. Cell host & microbe. 2016;19:434-41. doi:10.1016/j.chom.2016.03.003.
12. Marchiando AM, Graham WV, Turner JR. Epithelial barriers in homeostasis and disease. Annu Rev Pathol. 2010;5:119-44. doi:10.1146/annurev.pathol.4.110807.09 2135. PMID:20078218
13. Uematsu S, Fujimoto K, Jang MH, Yang BG, Jung YJ, Nishiyama M, Sato S, Tsujimura T, Yamamoto M, Yokota Y, et al. Regulation of humoral and cellular gut immunity by lamina propria dendritic cells expressing Toll-like receptor 5. Nature Immunol. 2008;9:769-76. doi:10.1038/ni.1622.
14. Mowat AM, AgaceWW. Regional specialization within the intestinal immune system. Nature reviews Immunology. 2014;14:667-85. doi:10.1038/nri3738. PMID:25234148
15. Macpherson AJ, Geuking MB, Slack E, Hapfelmeier S, McCoy KD. The habitat, double life, citizenship, and forgetfulness of IgA. Immunological reviews. 2012;245:132-46. doi:10.1111/j.1600-065X.2011.01072. x. PMID:22168417
16. Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. Curr Pharm Des. 2009;15:1546-58. doi:10.2174/138161209788168164. PMID:19442172
17. Yu LC, Wang JT, Wei SC, Ni YH. Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: From physiology to pathology. World journal of gastrointestinal pathophysiology. 2012;3:27-43. doi:10.4291/wjgp.v3.i1.27. PMID:22368784
18. Ge X, Ding C, Zhao W, Xu L, Tian H, Gong J, Zhu M, Li J, Li N. Antibiotics-induced depletion of mice microbiota induces changes in host serotonin biosynthesis and intestinal motility. J Transl Med. 2017;15:13. doi:10.1186/s12967-016-1105-4. PMID:28086815
19. Abrams GD, Bishop JE. Effect of the normal microbial flora on gastrointestinal motility. Proc Soc Exp Biol TISSUE BARRIERS e1373208-11 Downloaded by [Australian Catholic University] at 04:32 29 September 2017 Med 1967;126:301-4. doi:10.3181/00379727-126-32430. PMID:6066182
20. Johansson ME, Gustafsson JK, Holmen Larsson J, Jabbar KS, Xia L, Xu H, Ghishan FK, Carvalho FA,

- Gewirtz AT, Sjövall H, et al. Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2014;63:281-91. doi:10.1136/gutjnl-2012-303207. PMID:23426893
21. Vinculación de patrones dietéticos a largo plazo con enterotipos microbianos intestinales. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Caballeros D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD *Ciencia*. 2011 7 de octubre; 334 (6052): 105-8.
 22. Actualización nutricional para médicos: dietas basadas en plantas. Tuso PJ, Ismail MH, Ha BP, Bartolotto C *Perm J*. 2013 Spring; 17 (2): 61-6.
 23. Estructura, función y diversidad del microbioma humano saludable. Consorcio del Proyecto Microbioma Humano. *Naturaleza*. 2012 13 de junio; 486 (7402): 207-14
 24. Albenberg LG, Lewis JD, Wu GD. Food and the gut microbiota in inflammatory bowel diseases: a critical connection. *Curr Opin Gastroenterol* (2012) 28:314–20. doi:10.1097/MOG.0b013e328354586f
 25. Rios-Covian D, Ruas-Madiedo P, Margolles A, Gueimonde M, de Los Reyes-Gavilan CG, Salazar N. Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health. *Front Microbiol* (2016) 7:185. doi:10.3389/fmicb.2016.00185
 26. Silhavy TJ, Kahne D, Walker S *Cold Spring Harb Perspect Biol*. Mayo 2010; 2 (5): a000414.
 27. Los metabolitos producidos por las bacterias comensales promueven la generación de células T reguladoras periféricas. Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, Van der Veeken J, deRoos P, Liu H, Cross JR, Pfeffer K, Cofre PJ, Rudensky AY *Naturaleza*. 2013 19 de diciembre; 504 (7480): 451-5.
 28. Integración de datos 'ómicos' en la investigación del envejecimiento: desde biomarcadores hasta biología de sistemas. Zierer J, Menni C, Kastenmüller G, Spector TD *Aging Cell*. Dic 2015; 14 (6): 933-44.
 29. Composición de la microbiota intestinal temprana: conocimiento, lagunas de conocimiento y el uso de secuencias de alto rendimiento para abordar estas brechas. Fouhy F, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C, Cotter PD *Microbios intestinales*. 2012 de mayo a junio; 3 (3): 203-20.
 30. A través del envejecimiento, y más allá: microbiota intestinal y estado inflamatorio en adultos mayores y centenarios. Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, Bucci L, Pini E, Nikkila J, Monti D, Satokari R, Franceschi C, Brigidi P, De Vos W *Más uno*. 2010 17 de mayo; 5 (5): e10667.
 31. Human gut microbiota and healthy aging: Recent developments and future prospective. Manish Kumar, Parizad Babaei, Boyang Ji, and Jens Nielsen. *Nutr Healthy Aging*. 2016; 4(1): 3–16.
 32. Caracterización de comunidades bacterianas en heces de voluntarios mayores sanos y pacientes ancianos hospitalizados mediante el uso de PCR en tiempo real y los efectos del tratamiento con antibióticos en la microbiota fecal. Bartosch S, Fite A, Macfarlane GT, McMurdo ME *Appl Environ Microbiol*. 2004 Jun; 70 (6): 3575-81.
 33. Cambios relacionados con la edad y la enfermedad en poblaciones bacterianas intestinales evaluados por cultivo celular, abundancia de rRNA 16S y perfiles de ácidos grasos celulares comunitarios. Hopkins MJ, Sharp R, Macfarlane GT *Intestino*. 2001 Feb; 48 (2): 198-205.
 34. Shanahan F. Probióticos en perspectiva. *Gastroenterology* (2010) 139: 1808-12. doi: 10.1053 / j.gastro.2010.10.025
 35. Sheil B, Shanahan F, O'Mahony L. Efectos probióticos en la enfermedad inflamatoria intestinal. *J Nutr* (2007) 137: 819S-24S.
 36. Los efectos prebióticos: beneficios metabólicos y de salud. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyle L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, Wolvers D, Watzl B, Szajewska H, Stahl B, Guarner F, Respondek F, Whelan K, Coxam V, Davicco MJ, Léotoing L, Wittrant Y, Delzenne NM, PD Cani, Neyrinck AM, Meheust A *Br J Nutr*. 2010 agosto; 104 Suppl 2 (): S1-63.
 37. Comparación del cultivo celular de HeLa y HEp-2: perspectivas de estudios con Chlamydia

trachomatis, Nova publicación Científica en Ciencias Biomédicas, página 19-31, ISSN 17942470, Indizada en Publindex A2, Scielo, REDALYC. 2012, PUBLICACIÓN 2015

38. The *Annona muricata* leaf ethanol extract affects mobility and reproduction in mutant strain NB327 *Caenorhabditis elegans*. Revista: Biochemistry and Biophysics Reports. Volume 10, July 2017, Pages 282-286. Indexada y homologada en Colciencias. Base ScopusAutores: A.V. Gualteros Bustos; M. Gómez Jiménez; R.M. Sánchez Mora
39. Effect of *Annona muricata* on the phenotype of a mutant strain of *Caenorhabditis elegans*. Publicación: Biotechnology Summit 2016. Páginas 26-30 ISBN: 978-607-9023-41-6 Autores: Gualteros Bustos Andrea Vivana, Luz Adriana Monrroy, Lizeth Gonzalez Devia, Martha Gomez Jiménez, Sánchez Mora Ruth Mérida