

Características de microorganismos utilizados como probióticos tradicionales y nuevos probióticos

Characteristics of microorganisms used as probiotics and new probiotics

Claudia Karina Pacheco-Martínez¹, Gerardo Saucedo-Castañeda¹, Luis Víctor Rodríguez-Durán², María de Lourdes Pérez-Chabela^{1*}

Resumen

Los probióticos son microorganismos vivos que al administrarse de forma adecuada confieren un beneficio a la salud del hospedero. Entre los principales microorganismos reconocidos como probióticos se encuentran las bacterias lácticas. No todas las bacterias lácticas son consideradas probióticas, estas deben reunir ciertas características como crecer a un pH menor a 4,0, ejercer control sobre bacterias patógenas, sobrevivir en el tracto gastrointestinal, tener tolerancia a sales biliares, presentar capacidad de adhesión al mucus intestinal y a células epiteliales, tener capacidad de co-agregarse y auto-agregarse, principalmente. Las bacterias que poseen estas características se les denomina probióticos tradicionales. Sin embargo, desde hace algunos años se han estudiado otros microorganismos con potencial probiótico. Entre las diferencias de los probióticos tradicionales y los nuevos probióticos se encuentra el origen de los mismos. Los nuevos probióticos tienen siempre que ser aislados del tracto gastrointestinal de seres humanos, lo que dificulta su cultivo pues son sensibles al oxígeno. En contraste, los probióticos tradicionales pueden ser aislados del tracto gastrointestinal, pero las fuentes principales son los alimentos, fermentados o no. Una característica importante de los nuevos probióticos es que se les atribuyen beneficios en el tratamiento de enfermedades específicas. En esta revisión se muestran las principales características de los probióticos tradicionales y los nuevos probióticos.

Palabras clave: bacterias lácticas, probióticos tradicionales, probióticos nuevos

Abstract

Probiotics are live microorganisms that when properly administered confer a health benefit to the host. Lactic acid bacteria are among the main microorganisms recognized as probiotics. Not all lactic bacteria are considered probiotics as they must meet certain characteristics such as growth at a pH lower than 4.0, are able to exert control on pathogenic bacteria, can survive in the gastrointestinal tract, have tolerance to bile salts, are able to adhere to intestinal mucus and epithelial cells, have the ability to co-aggregate and self-aggregate, etc. Bacteria that possess these characteristics are called traditional probiotics. However, over the years other microorganisms with probiotic potential have been studied. Among the differences between traditional probiotics and new probiotics is their origin, as new probiotics are always isolated from the human gastrointestinal tract, which makes them difficult to cultivate because they are sensitive to oxygen. In contrast, traditional probiotics can be isolated from the gastrointestinal tract, but the main sources

¹. Departamento de Biotecnología, Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa, México.

². Unidad Académica Multidisciplinaria, Universidad Autónoma de Tamaulipas, México.

* Autor de correspondencia: lpch@xanum.uam.mx

Recibido: septiembre 2022; aceptado: marzo 2023.

are from foods, fermented or not. An important characteristic of new probiotics is that benefits in the treatment of specific diseases are attributed to them. In this review, the main characteristics of traditional probiotics and new probiotics are reviewed.

Keywords: lactic acid bacteria, traditional probiotics, new probiotics

INTRODUCCIÓN

Los probióticos tradicionales se refieren a un probiótico que tiene células viables y activas, sin embargo, no es suficiente con que permanezcan vivas, deben ejercer beneficios para la salud del comensal por medio de la reducción de pH en el intestino, producir vitaminas, enzimas y compuestos antimicrobianos, así como equilibrar y reconstruir la microbiota intestinal después de infecciones en el tracto digestivo, reducir el nivel de colesterol sérico, regular el sistema inmunológico, exhibir actividad antioxidante, reducir la mala adsorción de la lactosa, producir sustancias como bacteriocinas, peróxido de hidrogeno, ácido butírico, ácido láctico y ácido acético por mencionar algunos (Zendeboodi et al., 2020). El término probiótico verdadero es sinónimo de probiótico tradicional, considerando todas las propiedades de estos (Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food, 2002). Castañeda-Guillot (2021) definió y comparó las características de los probióticos tradicionales y los nuevos probióticos, describiendo principalmente el uso de los probióticos tradicionales y sus metabolitos como aglutinantes, saborizantes y conservadores para la industria alimenticia, y estos pueden ser aislados de distintos sustratos desde el tracto gastrointestinal de distintos animales hasta de distintos ecosistemas. A diferencia de los probióticos tradicionales, los nuevos probióticos se caracterizan porque su origen es principalmente del tracto gastrointestinal humano, y su uso se enfoca sobre todo al tratamiento de enfermedades específicas, actuando como bioterapéutico.

El objetivo de esta revisión es conocer las características principales de los microorganismos empleados como probióticos tradicionales y los nuevos probióticos.

Probióticos tradicionales

La palabra probiótico deriva del griego pro (a favor) y biótico (vida), y este término ha sufrido distintos cambios a lo largo de los años. La asociación científica internacional de probióticos y prebióti-

cos (ISAPP, por sus siglas en inglés), los definió como “microorganismos vivos y sus metabolitos que al administrarse de manera y en cantidades adecuadas aportan un beneficio para la salud del hospedero” (Isolauri et al., 2001; Prats Capote, 2007). Finalmente, se agregaron dos elementos más los cuales dicen que los probióticos tienen la capacidad de estimular el desarrollo o crecimiento bacteriano y regular su actividad metabólica (Prieto, 2010). Entre los principales microorganismos utilizados como probióticos se encuentran las bacterias lácticas y las bifidobacterias, pero se han reportado también algunas levaduras como *Sacharomyces boulardii* (Carnicé, 2006; Gómez, 2019). En esta revisión nos enfocaremos a las bacterias ácido lácticas (BAL) como probióticas.

Bacterias ácido lácticas

Las BAL son utilizadas en la conservación de alimentos desde hace muchos años, debido a que producen distintos compuestos como resultado de su metabolismo, tales como ácidos orgánicos, peróxido de hidrógeno y bacteriocinas, y de igual modo se ha estudiado su papel como probióticos (Agudelo et al., 2015; Gorbeña y Sáenz, 2008).

Las BAL son un diverso grupo de microorganismos Gram positivos, que pueden ser cocos o bacilos, su longitud varía dependiendo del género entre 0,5 a 0,8 μm (Carr et al., 2002; Ibrahim y Raman, 2021), son catalasas negativas y en algunos casos se pueden encontrar algunas pseudo catalasa, son además oxidasa y benzidinas negativas (Vázquez et al., 2009). Son anaerobias facultativas, no forman esporas, carecen de citocromos, no son toxigénicas, no son patógenas, son tolerantes a la acidez, aunque algunas tienen la capacidad de crecer a un pH de 9,6. También crecen a distintas temperaturas y se pueden clasificar como mesófilas (temperatura óptima de 20 a 25 °C) y en termófilas (temperatura de 40 a 45 °C) (Parra Huertas, 2010). Algunas tienen la capacidad de ser aero-tolerantes y crecer en presencia de oxígeno (McKee y McKee, 2016). Sintetizan ATP por medio de la fermentación de carbohidratos, y por sus características bioquímicas se dividen en dos grandes grupos homofermen-

tativas y heterofermentativas. Entre los metabolitos que producen las BAL está el ácido láctico principalmente, y en menor proporción otros ácidos como propiónico, acético, cítrico, succínico y fórmico, además de peróxido de hidrógeno, diacetilo, acetaldehído, reuterina y bacteriocinas (Heredia et al., 2017). Algunas BAL producen ácidos carboxílicos (Kaiting, 2021).

Criterios para considerar a una cepa probiótica

Entre los principales criterios para considerar que una cepa de BAL sea probiótica se encuentran crecer a un pH menor a 4,0, ejercer control de bacterias patógenas, sobrevivir en el tracto gastrointestinal, tolerar las sales biliares, ser capaces de adherirse al mucus intestinal y a células epiteliales, tener coagregación y auto agregación (Ramírez-Chavarín et al., 2013), además de no tener genes de resistencia a antibióticos, inmunoestimulación sin efecto proinflamatorio, mostrar resistencia a fagos, tener propiedades antimutagénicas y anticarcinogénicas (Rondon et al., 2015).

Efecto benéfico de los probióticos

Los probióticos son responsables de mediar una gran variedad de problemas contra la salud, ya que están implicados en la regulación de la homeostasis intestinal, la represión de las actividades enzimáticas pro-carcinogénicas, en la interferencia con la capacidad de las bacterias patógenas para infectar la mucosa intestinal, en la mejora de la biodisponibilidad de nutrientes, en reducir los síntomas de intolerancia a la lactosa, además de influenciar positivamente en la flora urogenital, reducir infecciones en el tracto gastrointestinal, y mejorar la regulación de la motilidad intestinal (Cunningham et al., 2021; Veiga et al., 2020). Los probióticos establecen una competencia tanto por los nutrientes como por los sitios de adherencia a las células del tracto digestivo con otras bacterias (patógenas), estimulan el sistema inmune local y sistemático mediante la activación de los macrófagos y la elevación de la concentración de inmunoglobulinas (Prats Capote, 2007).

Mecanismos de acción implicados en los probióticos

Los mecanismos de acción que siguen los probióticos para poder aportar estos beneficios a los humanos aún se desconocen en gran medida, pero

pueden implicar la modificación de pH intestinal (Rondon et al., 2015), antagonismo de patógenos a través de la producción de compuestos antimicrobianos, competencia por los sitios de unión y receptores, competencia por los nutrientes disponibles y por factores de crecimiento estimulando células inmunomoduladoras, aumento en la regeneración de eritrocitos, además de la producción de ácidos grasos de cadena corta y regulación del trastorno gastro intestinal (Cunningham et al., 2021; figura 1).

Patentes sobre probióticos tradicionales

Existen varias patentes sobre el uso de los probióticos tradicionales (tabla 1).

Nuevos Probióticos

Los nuevos probióticos, también son conocidos como productos bioterapéuticos que contienen microorganismos vivos, como bacterias y levaduras, y son aplicables a la prevención, tratamiento o cura de enfermedades en los seres humanos. No son considerados vacunas, son microorganismos aislados principalmente de la microbiota intestinal humana y para que sean considerados como nuevos probióticos deben cumplir ciertas características, más estrictas que las de un probiótico tradicional, representan una parte del microbioma intestinal humano que puede cultivarse fuera del intestino y que ofrece funciones fisiológicas que no se obtienen directamente por bifidobacterias o *lactobacillus*, como la producción de butirato, propionato y otros compuestos bioactivos (Kirmiz et al., 2020).

Los nuevos probióticos pueden enfocarse en problemas de salud específicos y pueden tener efectos benéficos en el tratamiento de enfermedades como hipercolesterolemia, hipertensión, hígado graso no alcohólico, diabetes, y obesidad. Producen metabolitos beneficiosos para la salud del hospedero como ácidos grasos de cadena corta, acetato, propionato y succinato. Los efectos de algunos nuevos probióticos y algunas enfermedades pueden ser tratadas mediante ese enfoque (figura 2), así como estas especies clave proporcionan una protección contra bacterias patógenas (Kumari et al., 2021).

Características de los nuevos probióticos

Para que un probiótico pueda ser considerado



Figura 1. Mecanismo de acción de los probióticos tradicionales (Adaptado de Plaza-Díaz et al., 2019).

Tabla 1. Algunas patentes sobre el uso de probióticos tradicionales (Boletín Tecnológico: Alimentos funcionales con probióticos, bancos de patentes SIC, 2014)

Número de patente	Año	Título	Solicitantes
EP 2878204	2019	Bebida láctea ácida que contiene pectina y método para su producción	Nakano Masatoshi; Nihei Daichi; Kobayashi Yukiko; Rolin Claus; Ushiyama Soko y Mamiya Hiroyuki
MAT-MX-2001688	2018	Enterogermina	Sanofi-Aventis de México S.A. de C.V.
EP 1884566	2018	Sustancia fermentada con bacterias ácido lácticas y producto alimenticio lácteo fermentado que la contiene	Ogasawara Nobuhiro; Ishii Mayumic; Yoshikawa Masakic; Kudo Tatsuyukic; Akahoshi Ryoishic; Matsui Akihisac; Mizusawa, Susumuc
EP 2548948	2018	Nuevo lactobacilo clasificado como <i>Lactobacillus plantarum</i> y uso del mismo	Iino Tohru; Masuoka Norie; Ishikawa Fumiyasu; Yoshimura Koichi y Hayashida Eiji
EP 2471544	2016	<i>Lactobacillus casei</i> para uso en la reducción del riesgo de desarrollar cáncer	Toi Masakazu y Ohashi Yasuo
ES 2255730	2006	Topical use of probiotic bacillus spores to prevent or control microbial infections	Ganeden Biotech Inc
ES2243697	2005	Combination of probiotics	Mayra-Makinen Annika; Suomalainen Tarja; Vaarala Outi
MXPA01007144	2002	Use of <i>Lactobacillus salivarius</i>	Collins John Kevin; Entpr Irlanda haciendo negocio
ES2164299	2002	Pet food product containing probiotics	Cavadini Christof; Ballevre Olivier; Gaier Walter; Nestle
ES2176338	2002	Probiotic Compositions	Brown Ian; Mcnaught Kenneth J; Ganly Robert N; Conway Patricia Lynne; Evans Anthony John; Topping David Lloyd

como nuevo, debe cumplir ciertas características las cuales se encuentran en la tabla 2.

Clasificación de nuevos probióticos

Entre los nuevos probióticos podemos mencionar a los inmunobióticos, psicobióticos, oncobióticos, farmabióticos, paraprobióticos, posbióticos, pro-

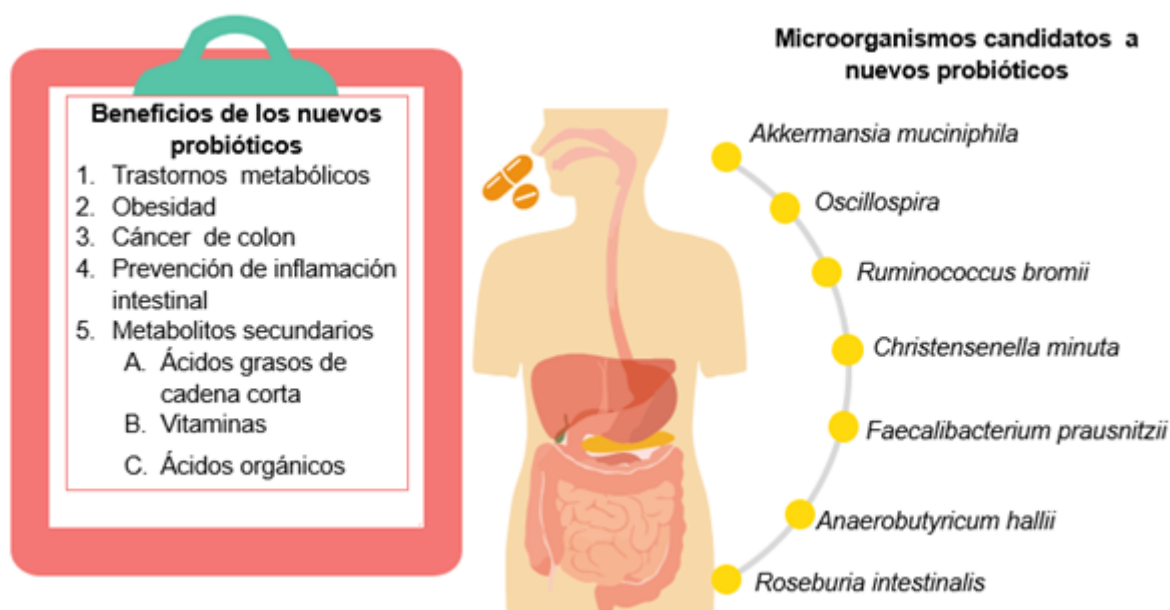


Figura 2. Efecto benéfico de los nuevos probióticos (adaptación de Kumari et al., 2021).

Tabla 2. Cuadro comparativo entre probióticos tradicionales y nuevos probióticos (Modificación de Castañeda-Guillot, 2019; Castañeda-Guillot, 2021; Martin y Langella, 2019; Tzu-Lung et al., 2019)

Probióticos tradicionales	Nuevos probióticos
Aislados de fuentes variables, desde intestino humano y alimentos fermentados, hasta plantas y otros ecosistemas.	Aislados principalmente del microbioma intestinal autóctono humano.
Se usan para distintos procesos, en tratamientos médicos, en producción de alimentos fermentados y enriquecidos.	Se enfocan al tratamiento de enfermedades específicas y sistémicas, regulación de inflamación, enfermedades metabólicas, obesidad, ayudar a la producción de vitaminas en el hospedero, aumento del sistema inmune, una sola cepa puede ayudar en distintas enfermedades.
Se utilizan como aditivos, aglutinantes, saborizantes, conservadores alimentarios, cultivos iniciadores para productos fermentados, para algunas enfermedades específicas.	Desarrollo de medicamentos específicos, producción de metabolitos secundarios como vitaminas. Se dividen en inmunobióticos, psicobióticos, oncobióticos y farmabióticos. Componentes funcionales tales como paraprobióticos, posbióticos, probiocéticos o probiotacéticos en desarrollo.

biocéticos y pseudoprobóticos (Martin y Langella, 2019). A continuación, se describen las características de cada uno de ellos.

Inmunobióticos

Se pueden definir como microorganismos probióticos con acción inmunológica favorable para el organismo, incrementan la respuesta inmune humoral y promueven el mejor funcionamiento de la barrera intestinal, estimulan la resistencia a organismos patógenos y disminuyen la reacción de hipersensibilidad (Aviña et al., 2006). La actividad sobre la modulación inmunológica no específica les permite a los inmunobióticos incrementar la respuesta inmune del hospedero y facilitar la

eliminación de gérmenes patógenos en el intestino, liberando citocinas proinflamatorias como el Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT- α). Se ha reportado que pueden estimular a los macrófagos e incrementar la fagocitosis con activación temprana de la respuesta inflamatoria previa a la producción de anticuerpos (Isolauri et al., 2001; Molina et al., 2016).

Psicobióticos

Se define como una clase especial de probióticos que al ser ingeridos ejercen beneficios sobre la salud mental por medio de una interacción con la microbiota intestinal, estimulando la producción

de ácidos grasos de cadena corta, hormonas enteroendocrinas, citocinas antiinflamatorias y neurotransmisores como ácido gamma amino butírico, serotonina, acetil colina, catecolaminas y norepinefrina, lo que ayuda a regular el estado de ánimo, funciones cognitivas, de memoria y aprendizaje (Sharma y Shukla, 2016; Zendeboodi et al., 2020). También se les atribuye la capacidad de modular la expresión de receptores neuroquímicos como los endocannabinoides. En la tabla 3 se encuentran los psicobióticos más utilizados en afecciones neurológicas.

Oncobióticos

Los oncobióticos son probióticos que refuerzan la respuesta a la inmunoterapia contra el cáncer, ayudando al sistema inmunitario a eliminar las células tumorales mediante citotoxicidad estimulada por agentes biológicos dirigidos a prevenir la apoptosis o inhibición de linfocitos (Zitvogel et al., 2016). Hay estudios que han demostrado que los probióticos oncobióticos juegan un papel muy importante en la respuesta inmune después del tratamiento de quimioterapia y radioterapia, ayudando de este modo al hospedero a evitar futuras recaídas (Gopalakrishnan et al., 2018).

Farmabióticos

Los farmabióticos son probióticos que pueden funcionar como principios activos farmacológicos con potencial preventivo y curativo. Se utilizan para el tratamiento complementario de distintas enfermedades como diarrea aguda, síndrome de colon irritable. Estudios han determinado que los farmabióticos específicos pueden mejorar una gran cantidad de síntomas del tracto gastrointestinal inferior en adultos (Belkaid y Hand, 2014; Navarro et al., 2021).

Paraprobióticos o probióticos fantasma

Taverniti y Guglielmetti (2011) describieron a los paraprobióticos como células o fracciones celulares inactivas, muertas y no viables de probióticos intactos o rotos que aportan beneficios a la salud del beneficiario. Otros autores han demostrado que células provenientes de probióticos aun estando muertas o inactivadas siguen teniendo efecto benéfico para el hospedero, como puede ser la disminución de la respuesta inflamatoria, así como en la prevención de adhesión de bacterias patógenas (Zendeboodi et al., 2020). También se les atribuye atenuación de colitis, la estimulación del sistema inmunitario intestinal, capacidad antiadhesión contra varios patógenos en modelos experimentales CaCo-2 (Zhang et al., 2005; Nataraj et al., 2020). Algunos paraprobióticos producen compuestos como ácido teicoico, muropéptidos derivados de peptidoglicanos, exopolisacáridos y biosurfactantes unidos a su pared celular (Nataraj et al., 2020).

Posbióticos

Se definen como una mezcla compleja de moléculas que son parte de los productos o subproductos que se derivan del metabolismo de probióticos y que deben estar libres de células (Aguilar-Toalá et al., 2018; Salminen et al., 2021). Las moléculas posbióticas se han utilizado debido a su fórmula química conocida, su estabilidad de almacenamiento prolongada, así como la capacidad para desencadenar los diversos mecanismos para el tratamiento de enfermedades como inflamación, adhesión de patógenos al tracto gastrointestinal, obesidad, enfermedades de las arterias coronarias, cáncer y estrés oxidativo (Aguilar-Toalá et al., 2018). Algunos ejemplos de moléculas posbióticas son enzimas, péptidos, proteínas,

Tabla 3. Psicobióticos más utilizados en afecciones neurológicas (Adaptación Misra y Mohanty, 2019; Nataraj et al., 2020)

Afección neurológica	Cepas psicobióticas
Ansiedad	<i>Lactobacillus fermentum</i> NS9, <i>L. casei</i> Shirota, <i>L. rhamnosus</i> JB-1, <i>L. helveticus</i> RO052, <i>B. breve</i> 1205, <i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i> 1714, <i>B. longum</i> NCC3001, <i>B. longum</i> R0175
Depresión	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. acidophilus</i> W37, <i>L. brevis</i> W63, <i>L. casei</i> , <i>L. casei</i> Shirota, <i>L. casei</i> W56, <i>L. gasseri</i> OLL2809, <i>L. helveticus</i> NS8, <i>L. lactis</i> S19, <i>L. lactis</i> W58, <i>B. infantis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. bifidum</i> S23, <i>B. lactis</i> W52, <i>B. longum</i> R0175
Estrés	<i>L. casei</i> Shirota, <i>L. helveticus</i> , <i>L. helveticus</i> RO052, <i>L. plantarum</i> PS128, <i>L. rhamnosus</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i> R0175



exopolisacáridos, ácidos orgánicos, inhibidores de la serina proteasa (serpina), ácidos grasos de cadena corta, y componentes de la pared celular como ácido teicoico, peptidoglicano, peróxido de hidrógeno, reuterina, diacetilo, bacteriocinas, fenol, aminoácidos, ácido benzoico, ácido feniláctico y vitaminas (Jastrzab et al., 2021). Existe evidencia científica que atribuye a los probióticos distintas funciones antimicrobianas, antioxidantes e inmunomoduladoras, estas propiedades podrían afectar de manera positiva la homeostasis de la microbiota intestinal, así como las vías de señalización y las rutas metabólicas del hospedero, teniendo efecto así en reacciones fisiológicas, inmunológicas, neuronales, hormonales, biológicas, reguladoras y metabólicas específicas (Sharma y Shukla, 2016; Salminen et al., 2021).

Probiocéticos

Los probiocéticos son sustancias biológicamente activas, derivadas del metabolismo de probióticos a las que se les atribuye beneficios para salud, así como el tratamiento y prevención de enfermedades. Un ejemplo de compuestos probiocéticos son los exopolisacáridos los cuales son polímeros de cadena larga de azúcares, y se les atribuye propiedades antioxidantes e inmunomoduladoras (Kumar et al., 2020; Adebayo et al., 2018).

Pseudoprobóticos

Los pseudoprobóticos son células probióticas viables, pero no activas, que fueron inactivadas por factores ambientales como temperaturas altas o bajas, pH extremo, falta de nutrientes, baja actividad de agua, por lo que tienen tasas de crecimiento bajas o nulas. Con base en estas características no se pueden clasificar como probióticos tradicionales o verdaderos ya que necesitan ser células viables y activas. Las ventajas que tienen estos pseudoprobóticos es que pueden funcionar de manera inactiva como paraprobióticos o bien ser activados y utilizados como probióticos tradicionales, con las ventajas que ambas clasificaciones les otorgan (Zendeboodi et al., 2020; Blinkova et al., 2014).

Microrganismos candidatos a nuevos probióticos

Entre las especies que han sido reportadas como nuevos probióticos podemos encontrar a

Akkermansia miciniphila (Castañeda-Guillot, 2019), *Ruminococcus bromii* (Kumari et al., 2021), *Roseburia intestinalis* (Kasahara et al., 2018), *Anaerobutyricum hallii* (Kumari et al., 2021), *Faecalibacterium prausnitzii* (Castañeda-Guillot, 2019; Kumari et al., 2021), *Oscillospira* (Yang et al., 2021) y *Christensenella minuta* (Castañeda-Guillot, 2019). Estos microorganismos tienen como principal característica el ser aislados del tracto gastrointestinal humano, por ende, deben ser resistentes a un pH bajo dentro del tracto intestinal, no presentar resistencia a antibióticos, ejercer control de patógenos, aunque pueden presentar sensibilidad al oxígeno.

Patentes de nuevos probióticos

En la tabla 4 se muestran algunas de las patentes de nuevos probióticos.

Estudios sobre probióticos

Estudios utilizando probióticos tradicionales

Diversos autores han estudiado el papel de las BAL probióticas. Ramírez-Chavarín et al. (2013) evaluaron el potencial probiótico de diez cepas de BAL termotolerantes, a las cuales se les estudió la tolerancia a pH bajo y sales biliares, coagulación y autoagregación, adhesión a células epiteliales, concluyendo que las BAL termotolerantes estudiadas son prometedoras por su potencial probiótico. Sánchez y Tromps (2014) caracterizaron 72 cepas de BAL mediante crecimiento a distintos pH, temperatura y tolerancia a concentraciones altas de cloruro de sodio, seleccionaron 14 cepas como candidatas a probióticos y les realizaron pruebas de hidrofobicidad, autoagregación y antagonismo microbiano. Los resultados mostraron que cepas como *Lactobacillus* spp., *Leuconostoc* spp., *Lactococcus* spp., *Streptococcus* spp. y *Pediococcus* spp., tienen antagonismo microbiano ante *Bacillus cereus* y *Staphylococcus aureus* en una tasa de inhibición de 63,6%, ante *Salmonella typhimurium* en un 75,7% y frente a *Pseudomonas aeruginosa* en un 72,7%. Jurado y Fajardo (2017) evaluaron la susceptibilidad de dos cepas de bacterias lácticas a diferentes antibióticos, el efecto de inhibición de *Lactobacillus gasseri* y su sobrenadante sobre *Staphylococcus epidermidis*, el crecimiento de la cepa láctica a diferentes pH y diferentes temperaturas, resistencia a sales biliares y bilis bovina, establecieron una cinética de fermentación y de

Tabla 4. Patentes de nuevos probióticos (Adaptado de Eligo Bioscience Announces Successful Outcome in US Patent Interference against SNIPR Biome on CRISPR-Cas antimicrobials, 2021; SNIPRBIOME A CRISPR COMPANY, 2022)

Número de patente	Año	Título	Solicitantes
EP/V027743/1	2021	Probióticos de próxima generación: el desarrollo de formulaciones orales basadas en microbios para aplicaciones que alteran el microbioma	Instituto de Ciencias Clínicas, Universidad de Birmingham
WO2014124226	2021	Eligobiotics	Eligo Bioscience; Universidad Rockefeller
US 10,953,090 B2	2021	Selectively altering microbiota for immune modulation	Jasper Clube, London; Christian Grondahl, Copenhagen; Morten Sommer, Copenhagen; SNIPR Technologies Limited, London (GB)
US 10,920,222 C1	2021	Treating and preventing microbial infections	Morten Sommer; Virginia Martinez; Eric Van Der Helm; Jakob Krause Haaber; Ana Dc Santiago Torio; Christian Grøndahl; Jasper Clube, SNIPR BIOME APS
EP 3 291 679 B1	2021	Altering microbial populations and modifying microbiota	SNIPR Technologies Limited
US 9, 701, 964, B2	2017	Altering microbial populations and modifying microbiota	Jasper Clube; Morten Sommer; Christian Grondahl; Erick Van Der Helm; Rubén Vázquez Uribe

terminaron el conteo de microorganismos viables para cada condición, concluyeron que ambas cepas tienen resistencia a los antibióticos gentamicina y dicloxacilina, *L. gasseri* presenta inhibición del crecimiento de *S. epidermidis*, alcanzando el máximo pico de crecimiento a las 12 h, a pH de 4,2, y un porcentaje de ácido láctico de 1,26. Zachary et al. (2020) evaluaron los mecanismos de adhesión al mucus intestinal de distintas cepas probióticas, para lo que inmovilizaron el mucus en la superficie de la placa, probaron la utilización de distintas concentraciones celulares, encontrando que las proteínas de superficie y los componentes celulares influyen en la mucoadhesión y se expresaron o alteraron heterológicamente en *Lactococcus lactis* y *Escherichia coli*, concluyendo que la adhesión al mucus depende del tipo de cepa, así como de la concentración de células.

Estudios con nuevos probióticos

En los últimos años, se han desarrollado estudios sobre nuevos probióticos. Molina et al. (2016) evaluaron el uso del inmunobiótico *Lactobacillus rhamnosus* y la influencia que este tiene sobre las alteraciones inmunológicas que se producen naturalmente por el envejecimiento en ratones, demostrando que esta cepa es capaz de mejorar la actividad fagocítica de los macrófagos. Por lo que concluyeron que *L. rhamnosus* puede tener aplica-

ción como inmunomodulador ya que tiene influencia de manera positiva en el envejecimiento y ayuda a reforzar la inmunidad intestinal y sistémica. O'Toole et al. (2017) buscaron una ruta sustentable para la administración de nuevos probióticos desde una perspectiva farmacéutica, donde este concepto relativamente nuevo se superpone a los productos bioterapéuticos vivos. Mediante el desarrollo de mejores metodologías de cultivo, la accesibilidad a la secuenciación de genomas y metagenomas permitirán que estos probióticos puedan ser dirigidos a objetivos específicos.

Nishida et al. (2017) analizaron la relación que tiene el parapsicobiótico *Lactobacillus gasseri* con el estrés y la calidad de sueño, para lo que tomaron un grupo de 21 hombres y once mujeres a los que les administraron vía oral el parapsicobiótico por 5 semanas, encontrando que la calidad de sueño en estudiantes puede mejorar con la administración de *L. gasseri*, particularmente en hombres, acortando la latencia del sueño y aumentando la duración de este. Observaron una disminución en el crecimiento de cepas como *Bacteroides vulgatus* responsable de la inflamación intestinal, por lo que concluyeron que la cepa de *L. gasseri* es un buen aliado contra el estrés y sus efectos secundarios, así como en la mejora del sueño.

Salva y Álvarez (2017) estudiaron el papel que tie-



ne la microbiota y los inmunobióticos en la granulopoyesis (proceso de renovación de las células granulocíticas que circulan en la sangre y que forman parte del sistema de defensa del organismo), que ocurre en la médula ósea de hospederos inmunocomprometidos. Estos autores determinaron que la suplementación dietética con inmunobióticos es una alternativa interesante para mejorar la granulopoyesis en estado estacionario y de emergencia, mejorando la respuesta inmune innata respiratoria y la resistencia contra patógenos respiratorios en hospederos inmunocomprometidos.

Chang et al. (2019) realizaron una revisión de la información existente sobre los nuevos probióticos y como estos influyen en la mayoría de enfermedades como inflamación crónica intestinal, colitis, obesidad, síndromes metabólicos, diabetes mellitus, enfermedades del hígado, enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, utilizando nuevas cepas como *Prevotella copri*, *Christensenella minuta*, *Parabacteroides goldsteinii*, *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Faecalibacterium prausnitzii* y *Bacteroides fragilis*.

Kumar et al. (2020) estudiaron el probiocéutico producido por *Pediococcus acidilactis*, en su forma de exopolisacárido y su influencia en la salud humana. Analizaron su genoma encontrando diez genes responsables de la producción de exopolisacáridos, los cuales son homopolisacáridos lineales (α -glucanos) con pocas ramificaciones α -(1 \rightarrow 3), que tienen actividad antioxidante, poder reductor, y actividad anticancerígena, por lo que este probiocéutico puede ser utilizado como agente antioxidante y anticancerígeno.

Akter et al. (2020) sugirieron el uso de los paraprobióticos en el tratamiento para personas con un sistema inmune bajo ya que se sabe que los probióticos vivos podrían hacer más daño que beneficiar a la salud del hospedero, destacando su larga vida de anaquel, la modulación de respuestas inmunitarias, modificación de la respuesta biológica, antiinflamatorias y antiproliferativas.

Se han estudiado diferentes métodos de extracción de los paraprobióticos y posbióticos producidos por bacilos, tales como tratamiento térmico, tratamientos enzimáticos, extracción con solventes, radiación, sonicación, CO₂ supercrítico, cromatografía, centrifugación, diálisis y liofilización (Tea-

me et al., 2020).

Moradi et al. (2020) analizaron las aplicaciones de los posbióticos en la conservación de alimentos, envasado y el control de biopelículas, así como su uso como biodegradante ante componentes químicos en alimentos, por ejemplo, aminos biogénicos, concluyendo sin embargo que requieren más estudios en torno a la bioseguridad alimentaria para desarrollar estándares y regulaciones internacionales en torno al uso y aplicaciones de postbióticos.

Amirí et al. (2021) propusieron el uso de los posbióticos para producir ácido linoleico, exopolisacáridos, y bacteriocinas utilizando *Bifidobacterium lactis*, mostrando como el efecto del extracto de levadura tuvo un efecto benéfico en el rendimiento de la producción de los metabolitos posbióticos.

Estudios recientes han determinado que la terapia complementaria con probióticos puede reducir la duración y severidad de las enfermedades intestinales, ya que utilizando el farmabiótico *Lactobacillus acidophilus* LB se puede reducir el pH intestinal e inhibir el crecimiento de organismos patógenos (Navarro et al., 2021).

Michels et al. (2022) investigaron la respuesta inmune de patrones moleculares utilizando *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus casei*, *L. gasseri*, *L. paracasei* y *Streptococcus thermophilus*, donde estas cepas en diferentes dosis fueron estimuladas por la producción de polisacáridos, y en su aplicación como paraprobióticos se analizó la respuesta inmune de los patrones moleculares, concluyendo que los paraprobióticos tuvieron un efecto en la producción de interleucina además de inhibir radicales libres, aumentando la viabilidad celular, por lo que es probable que estos paraprobióticos contribuyan a mejorar la homeostasis intestinal, la inmunomodulación y el metabolismo del hospedero. La identificación de cepas microbianas de origen intestinal para el desarrollo de nuevos probióticos conlleva a la necesidad de tener un conocimiento amplio sobre el cultivo de estos microorganismos, pues a diferencia de los probióticos tradicionales estas cepas son muy sensibles al oxígeno (De Filippis et al., 2022).

CONCLUSIONES

Es innegable el papel benéfico de los probióticos tradicionales en la salud humana. Con el descu-

brimiento de nuevos probióticos con funciones diferentes a los probióticos tradicionales, se abre una puerta para el desarrollo de tratamientos a distintas enfermedades de manera específica y sistemática. Sin embargo, es necesario realizar más investigaciones aplicadas en humanos para determinar su bioseguridad.

AGRADECIMIENTOS

Claudia Karina Pacheco Martínez agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca 807331 otorgada para la realización de sus estudios de Doctorado.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

Adebayo, T. B., Ishola, R., & Oyewunmi, T. (2018). Characterization, antioxidant and immunomodulatory potential on exopolysaccharide produced by wild type and mutant *Weissella confusa* strains. *Biotechnology reports*, 19, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.btre.2018.e00271>

Aviña, F. J. A., Ángel, O. J., & Ramírez, C. P. J. (2006). Microorganismos probióticos y modulación inmunológica. *Médicas UIS*, 19, 105–112. <https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistamedicasuis/article/view/2162>

Aguilar-Toalá, J. E., García-Varela, R., García, S. H., Mata-Haro, V., González-Córdova, A. F., Vallejo-Córdova, B., & Hernández-Mendoza, A. (2018). Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. *Trends in food science & technology*, 75, 105–114. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.03.009>

Agudelo, L. N., Torres, T. M. M., Álvarez, L. C., & Vélez, A. M. L. (2015). Bacteriocinas producidas por bacterias ácido lácticas y su aplicación en la industria de alimentos. *Revista alimentos hoy*, 23(35), 186–205. <https://alimentos.hoy.acta.org.co/index.php/hoy/article/view/356>

Akter, S., Park, H. J., & Kil, J. H. (2020). Potential health-promoting benefits of paraprobiotics, inactivated probiotic cells. *Journal of microbiology and biotechnology*, 30(4), 477–481. <https://doi.org/10.4014/jmb.1911.11019>

Amirí, S., Rezazadeh-Bari, M., Alizadeh-Khaledabad, M., Rezaei-Mokarram, R., & Sowti-Khiabani, M. (2021). Fermentation optimization for co-production of postbiotics by *bifidobacterium lactis* BB12 in cheese whey. *Waste and biomass valorization*, 12, 5869–5884. <https://doi.org/10.1007/s12649-021-01429-7>

Belkaid, Y., & Hand, T. W. (2014). Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*, 157(1), 121–141. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011>

Blinkova, L., Martirosyan, M. D., Pakhomov, Y., Dmitrieva, O., Vaughan, R., & Altshuler, M. (2014). Nonculturable forms of bacteria in lyophilized probiotic preparations. *Functional foods in health and disease*, 4(2), 66–76. <https://doi.org/10.31989/ffhd.v4i2.29>

Boletín Tecnológico: Alimentos funcionales con probióticos, bancos de patentes SIC. (2014, noviembre). Recuperado de https://issuu.com/quioscosic/docs/alimentos_probioticos__28noviembre__

Castañeda-Guillot, C. (2019). Probióticos de nueva generación. *Belize journal of medicine*, 8(2), 26–33.

Castañeda-Guillot, C. (2021). Nueva Bioterapéutica: Probióticos de próxima generación. *Revista cubana de pediatría*, 93(1), e1384.

Carnicé, T. R. (2006). Probióticos concepto y mecanismo de acción. *Anales de pediatría*, 41, 30–41.

Carr, F. J., Chill, D., & Maida, N. (2002). The lactic acid bacteria: A literature survey. *Critical reviews in microbiology*, 28(4), 281–370. <https://doi.org/10.1080/1040-840291046759>

Cunningham, M., Azcarate, P. A. M., Barnard, A., Benoit, V., Grimaldi, R., Guyonnet, D., Holscher, D. H., Hunter, K., Manurung, S., Obis, D., Petrova, M. I., Steinert, R. E., Swanson, S. K., Sinderen, D. V., Vulevic, J., & Gibson, G. R. (2021). Shaping the future of probiotics and prebiotics. *Trends in microbiology*, 29(8), 667–685. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2021.01.003>

Cih-Jung, C., Tzu-Lung, L., Yu-Ling, T., Tsung-Ru, W., Wei-Fan, L., Chia-Chen, L., & Hsin-Chih L. (2019). Next generation probiotics in disease amelioration. *Journal of food and drug analysis*, 27(3), 615–622. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.12.011>

De Filippis, F., Esposito, A., & Ercolin, D. (2022). Outlook on next-generation probiotics from the human gut. *Cellular & molecular life sciences*, 79, 76. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-04080-6>

Eligo Bioscience Announces Successful Outcome in US Patent Interference against SNIPR Biome on CRISPR-Cas antimicrobials. (2021, diciembre 2). Recuperado de <https://eligo.bio/successful-crispr-patent-interference/>

Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. (2002, Mayo 1). Recuperado de <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000197343.pdf>

Gómez, L. A. (2019). Microbioma, salud, y enfermedad: probióticos, prebióticos, y simbióticos. *Biomédica: revista del Instituto Nacional de salud*, 39(4), 617–621.

Gorbeña, J. C. R., & Sáenz, T. A. (2008). Bacterias ácido lácticas: Biopreservante de los alimentos. *Biotempo*, 8,



- 54–64. <https://doi.org/10.31381/biotempo.v8i0.865>
- Gopalakrishnan, V., Helmink, B. A., Spencer, C. N., Ruben, A., & Wargo, A. J. (2018). The influence of the gut microbiome on cancer, immunity, and cancer immunotherapy. *Cancer cell*, 33(4), 570–580. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.015>
- Heredia, C. P. Y., Hernández, M. A., Gonzales, C. A. & Vallejo, C. B. (2017). Bacteriocinas de bacterias ácido lácticas: mecanismos de acción y actividad antimicrobiana contra patógenos en quesos. *Interciencia*, 42(6); 340–346.
- Isolauri, E., Sütas, Y., Kankaanpää, P., Arvilommi, H., & Salminen, S. (2001). Probiotics: effects on immunity. *The american journal of clinical nutrition*, 73(2), 444–450. <https://doi.org/10.1093/ajcn/73.2.444s>
- Ibrahim, M., & Raman, K. (2021). Two-species community design of lactic acid bacteria for optimal production of lactate. *Computational and structural biotechnology journal*, 19, 6039–6049. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.11.009>
- Jastrzab, R., Graczyk, D., & Siedlecki, P. (2021). Molecular and Cellular Mechanisms Influenced by Postbiotics. *International journal of molecular sciences*, 22(24), 13475. <https://doi.org/10.3390/ijms222413475>
- Jurado, G. H., & Fajardo, A. C. (2017). Determinación del efecto probiótico *in vitro* de *Lactobacillus gasseri* sobre una cepa de *Staphylococcus epidermis*. *Biosalud*, 16(2), 53–69. <https://doi.org/10.17151/biosa.2017.16.2.6>
- Kaiting, J. (2021). Lactic acid bacteria antibacterial peptides: classification and current application. *E3S Web of conferences*, 271, 03016. <https://doi.org/10.1051/e3s-conf/202127103016>
- Kirmiz, N., Galindo, K., Cruz, L. K., Luna, E., Rhoades, N., Podar, M., & Flores, G. E. (2020). Comparatives genomics guides elucidation of vitamin B12 biosynthesis in novel human-associated *Akkermansia* Strains. *Applied and environmental microbiology*, 86, 117–119. <https://doi.org/10.1128/AEM.02117-19>
- Kumar, R., Bansal, P., Singh, J., & Dhanda, S. (2020). Purification, partial structural characterization and health benefits of exopolysaccharides from potential probiotic *Pediococcus acidilactici* NCDC 252. *Process biochemistry*, 99, 79–86. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2020.08.028>
- Kumari, M., Singh, P., Nataraj, H. B., Kokkiligadda, A., Naithani, H., Ali, A. S., Behare, V. P., & Nagpal, R. (2021). Fostering next-generation probiotics in human gut by targeted dietary modulation: An emerging perspective. *Food research international*, 150(A), 110716. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110716>
- McKee, T., & McKee, J. R. (2016), *Bioquímica: Las bases moleculares de la vida*. Nueva York, USA, McGRAW-HILL.
- Martin, R., & Langella, P. (2019). Emerging health concepts in the probiotics field: streamlining the definitions. *Frontiers in microbiology*, 10, 1047. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01047>
- Michels, M., Fernández, A. J. G., Lorenzo, V. A. P., Rosseto, M., Ramlov, F., Corneo, E., Feuser, P., Gelain, D., & Dal-Pizzol, F. (2022). Immunomodulatory effect of *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, and *Streptococcus* strains of paraprobiotics in lipopolysaccharide-stimulated inflammatory responses in RAW-264.7 *Macrophages*. *current microbiology*, 79(1), 9. <https://doi.org/10.1007/s00284-021-02708-1>
- Misra, S., & Mohanty, D. (2019). Psychobiotics: a new approach for treating mental illness? *Critical reviews in food science and nutrition*, 59(8), 1230–1236. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1399860>
- Moradi, M., Kousheh, A. S., Almasi, H., Alizadeh, A., Guimarães, T. J., Yilmaz, N., & Lotfi, A. (2020). Postbiotics produced by lactic acid bacteria: the next frontier in food safety. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 19, 3390–3415. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12613>
- Molina, V., Médiçi, M., Villena, J., Font, G., & Taranto, M. P. (2016). Dietary supplementation with probiotic strain improves immune-health in aged mice. *Open journal of immunology*, 6, 73–78. <https://doi.org/10.4236/oji.2016.63008>
- Navarro, D., Camacho, C. N., Torres, J. B., & Alonzo, L. (2021). Terapias complementarias en diarrea aguda. *Archivos venezolanos de puericultura y pediatría*, 84(1), 62–71.
- Nataraj, B. H., Ali, A. S., Behare, V. P., & Yadav, H. (2020). Postbioticsparabiotics: the new horizons in microbial biotherapy and functional foods. *Microbial cell factories*, 19, 168. <https://doi.org/10.1186/s12934-020-01426-w>
- Nishida, K., Sawada, D., Kawai, T., Kuwano, Y., Fujiwara, S., & Rokutan, K. (2017). Para-psychobiotic *Lactobacillus gasseri* CP2305 ameliorates stress-related symptoms and sleep quality. *Journal of applied microbiology*, 123(6), 1561–1570. <https://doi.org/10.1111/jam.13594>
- O’Toole, W. P., Marchesi, R. J., & Hill, C. (2017). Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nature microbiology*, 2, 17057. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2017.57>
- Parra Huertas, A. R. (2010). Review lactic acid bacteria: functional role in the foods. *Bioteología en el sector agropecuario y agroindustrial*, 8(1), 93–105.
- Plaza-Díaz, J., Ruiz, O. J. F., Gil, C. M., & Gil, A. (2019). Mechanisms of action of probiotics. *Advances in nutrition*, 10(1), 49–66. <https://doi.org/10.1093/advances/nny063>
- Prats Capote, A. (2007). Probióticos: una alternativa natural como promotores de la salud. *Revista CENIC. Ciencias*

- biológicas*, 38(1), 49–53.
- Prieto, P. A. (2010). Aspectos moleculares de los prebióticos. *Revista de gastroenterología de México*, 2(75), 210–211.
- Ramírez-Chavarín, M. L., Wachter, C., Eslava-Campos, C. A., & Pérez-Chabela, M. L. (2013). Probiotic potential of thermotolerant lactic acid bacteria strains isolated from cooked meat products. *International food research journal*, 20(2), 991–1000.
- Rondon, L., Añez, Z. M. R., Salvatierra, H. A., Meneses, B. R. T., & Heredia, R. M. T. (2015). Probióticos: generalidades. *Archivos venezolanos de puericultura y pediatría*, 78(4), 123–128.
- Salva, S., & Álvarez, S. (2017). The role of microbiota and immunobiotics in granulopoiesis of immunocompromised hosts. *Frontiers in immunology*, 8, 507 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00507>
- Salminen, S., Collado, M. C., Endo, A., Colin, C., Lebeer, S., Quigley, E. M. M., Sanders, E. M., Shamir, R., Swann, J. R., Szajewska, H., & Vinderola, G. (2021). The international scientific association of probiotics and prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nature reviews: gastroenterology & hepatology*, 18, 649–667. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00440-6>
- SNIPRBIOME A CRISPR COMPANY. (2022). Recuperado de <https://www.sniprbiome.com/publications>
- Sánchez, L., & Tromps, J. (2014). Caracterización in vitro de bacterias ácido-láticas con potencial probiótico. *Revista salud animal*, 36(2), 124–129.
- Sharma, M., & Shukla, G. (2016). Metabiotics: one step ahead of probiotics; an insight into mechanisms involved in anticancerous effect in colorectal cancer. *Frontiers in microbiology*, 7, 1940. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01940>
- Taverniti, V., & Guglielmetti, S. (2011). The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept). *Genes nutrition*, 6, 261–274. <https://doi.org/10.1007/s12263-011-0218-x>
- Teame, T., Wang, A., Xie, M., Zhang, Z., Yang, Y., Ding, Q., Gao, C., Olsen, E. R., Ran, C., & Zhou, Z. (2020). Paraprobiotics and postbiotics of probiotic *Lactobacilli*, their positive effects on the host and action mechanisms: a review. *Frontiers in nutrition*, 7 570344. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.570344>
- Tzu-Lung, L., Ching-Chung, S., Wei-Fan, L., Chi-Meng, T., Hsin-Chih L., & Chia-Chen L. (2019). Investiture of next generation probiotics on amelioration of diseases – Strains do matter. *Medicine in microbiology*, 1–2, 100002. <https://doi.org/10.1016/j.medmic.2019.100002>
- Vázquez, M. S., Suarez, M. H., & Zapata, B. S. (2009). Utilización de sustancias antimicrobianas producidas por bacterias ácido lácticas en la conservación de la carne. *Revista chilena de nutrición*, 36(1), 64–71. <https://doi.org/10.4067/S0717-75182009000100007>
- Veiga, P., Suez, J., Derrien, M., & Elinav, E. (2020). Moving from probiotics to precision probiotics. *Nature microbiology*, 5, 878–808. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0721-1>.
- Yang, J., Li, Y., Wen, Z., Liu, W., Meng, L., & Huang, H. (2021). Oscillospira – a candidate for the next-generation probiotics. *Gut microbes*, 13(1), 1–18. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1987783>
- Zachary, J. S., Mays, T. C., & Nikhil, U. N. (2020). Quantifying and engineering mucus adhesion of probiotics. *American chemical society: synthetic biology*, 9(2), 356–367. <https://doi.org/10.1021/acssynbio.9b00356>
- Zitvogel, L., Ayyoub, M., Routy, B., & Kroemer, G. (2016). Microbiome and anticancer immunosurveillance. *Cell*, 165(2), 275–287. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.03.001>
- Zendeboodi, F., Khorshidian, N., Mortazavian, M. A., & Da Cruz, A. G. (2020). Probiotic: conceptualization from a new approach. *Food and science*, 32, 103–123. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2020.03.009>
- Zhang, L., Li, N., Caicedo, R., & Neu, J. (2005). Alive and dead *Lactobacillus rhamnosus* GG decrease tumor necrosis factor- α -induced interleukin-8 production in Caco-2 cell. *The journal of nutrition*, 135(7), 1752–1756. <https://doi.org/10.1093/jn/135.7.1752>