



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE PSICOLOGÍA**

---

---

**“DIFERENCIAS EN LA FUNCIONALIDAD METABÓLICA DE LA MICROBIOTA  
INTESTINAL SOBRE EL EJE INTESTINO-CEREBRO, ENTRE NIÑOS DE LA  
COMUNIDAD INDÍGENA ME’PHAA Y DE LA CDMX”**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
LICENCIADA EN PSICOLOGÍA**

**PRESENTA:  
LILIANA PACHECO ZAVALA**

**DIRECTOR DE TESIS:  
DR. ISAAC GONZÁLEZ SANTOYO**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX, 2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*“En un solo centímetro del colon  
trabajan más bacterias que todos los  
seres humanos que han existido juntos.  
Aun así, mucha gente afirma que nosotros  
estamos a cargo del mundo.”*

(Neil deGrasse)

## **DEDICATORIA**

A mi mamá y a mi papá; Ana Laura Zavala Hernández y Oscar Pacheco Rodríguez, por crear un ambiente lleno de valores, en el cual pude desarrollarme en todos los aspectos, a lo largo de la vida. Gracias por llenarme de herramientas para vivir.

A mi hermana Ana, porque sin duda, mi aprendizaje en la vida ha sido más fácil por su presencia y compañía y porque, aún en la distancia, la veo siempre a mi lado.

A mi novio Víctor, por compartir conmigo la calidad de su persona y por darme la dicha de crecer como individuos juntos. Por ser mi luz y amor incondicional.

A mi familia entera, porque una parte de ellos vive en mí y porque cada uno me inspira de diferente manera.

A mi equipo de básquetbol, por hacer perfecta mi vida universitaria.

A mis más fieles acompañantes y guardianas: Lodi, Bella y Abbey, por compartir conmigo los sentimientos más nobles y sinceros de la vida.

A la investigación en México, porque estoy convencida de que en este país existen personas con el suficiente potencial y preparación para aportar nuevos conocimientos.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la UNAM, en especial a la Facultad de Psicología, por dotarme de conocimientos y experiencias para mi desarrollo profesional.

Al Dr. Isaac González Santoyo, mi director de tesis, por transmitirme su pasión por la ciencia desde mi segundo semestre en la Facultad y por guiarme con sus comentarios y retroalimentaciones a lo largo de este camino.

Al Dr. Andrés Sánchez Quinto, por su tiempo, sus observaciones, correcciones y su exigencia para realizar este trabajo.

A mis compañeros de laboratorio, pues sin ellos, la elaboración de esta tesis hubiera sido imposible.

A mi revisor, Dr. Octavio César García González; y a los miembros de mi sínodo, Dr. Gabriel Gutiérrez Ospina, Mtro. José Antonio Hernández Santos y Dr. Wady Alexander Ríos Herrera, porque sus cautelosas y precisas observaciones, lograron hacer de mi tesis un trabajo de calidad.

A todos mis maestros universitarios porque la calidad de sus clases me ha dado las bases para ejercer con sabiduría. A la Dra. Maura Ramírez especialmente, por su gran apoyo para mi desarrollo profesional y ser ejemplo como investigadora y docente.

A mis amigos, por permitirme aprender algo de cada uno de ellos.

Al Instituto Audio Amigo I.A.P. y al equipo de Salud Mental del Centro Médico ABC, por llenarme de práctica y conocimiento para mi desarrollo personal y profesional; pero, sobre todo, por permitirme ser testigo del impacto que tiene la psicología (en sus distintas ramas) en las personas y de la necesidad de psicólogos que ejerzan con compromiso y ética. Especialmente gracias Vero, Óscar, Monse y Pau.

## ÍNDICE

<b>ABREVIATURAS</b> .....	6
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	7
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	7
<b>RESUMEN</b> .....	9
<b>ABSTRACT</b> .....	10
<b>ANTECEDENTES</b> .....	11
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	19
<b>HIPÓTESIS</b> .....	20
<b>OBJETIVOS</b> .....	21
4.1 OBJETIVO GENERAL.....	21
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
<b>METODOLOGÍA</b> .....	22
5.1 TIPO DE ESTUDIO.....	22
5.2 PARTICIPANTES.....	22
5.3 PROCEDIMIENTO.....	24
5.4 OBTENCIÓN DE LA FUNCIONALIDAD GENÓMICA DE LA MI.....	24
5.5 DETERMINACIÓN DE COMPONENTES NEUROACTIVOS DE LA MI.....	28
5.6 DIFERENCIACIÓN DE LA MI CON FUNCIONALIDAD NEUROACTIVA ENTRE POBLACIONES.....	29
<b>RESULTADOS</b> .....	30
6.1 RIQUEZA ENZIMÁTICA EN CADA POBLACIÓN.....	30
6.2 DETECCIÓN DE LOS MÓDULOS METABÓLICOS QUE PARTICIPAN EN EL EJE MIC.....	32
6.3 DIFERENCIACIÓN DE LOS COMPONENTES NEUROACTIVOS DE LA MI ENTRE POBLACIONES.....	34
6.4 DIFERENCIAS EN LAS ABUNDANCIAS BACTERIANAS CON MÓDULOS NEUROACTIVOS ENTRE POBLACIONES.....	39
6.4.1 <i>Análisis Log2 Fold Change para módulos presentes en más de 10         especies de bacterias</i> .....	39
6.4.2 <i>Análisis de Modelos Lineales para módulos presentes en menos de 10         especies de bacterias</i> .....	43
6.4.2.1 Bacteroides spp.....	44
6.4.2.2 Bifidobacterium spp.....	45

6.4.2.3 Clostridium spp. ....	47
6.4.2.4 Fusobacterium spp. ....	47
6.4.2.5 Lactobacillus spp. ....	47
6.4.2.6 Escherichia spp. ....	50
6.4.2.7 Flavonifractor spp. ....	52
6.4.2.8 Pseudomonas spp. ....	52
6.4.2.9 Enterobacter spp. ....	52
6.4.2.10 Bacillus spp. ....	54
6.4.2.11 Desulfovibrio spp. ....	54
6.4.2.12 Enterococcus spp. ....	54
6.4.2.13 Porphyromonas spp. ....	56
6.4.2.14 Prevotella spp. ....	56
6.4.2.15 Veillonella spp. ....	58
6.4.2.16 Corynebacterium spp. ....	58
6.4.2.17 Géneros no presentes en las muestras .....	61
<b>DISCUSIÓN</b> .....	61
<b>CONCLUSIONES</b> .....	75
<b>PERSPECTIVAS</b> .....	77
<b>ANEXO</b> .....	78
<b>REFERENCIAS</b> .....	83

## **ABREVIATURAS**

**ADN:** Ácido desoxirribonucleico

**AGCC:** Ácidos grasos de cadena corta

**ASV:** Amplicon sequence variant

**ATP:** Adenosín trifosfato

**CDMX:** Ciudad de México

**CNS:** Central nervous system

**COGs:** Cluster of orthologous groups

**DOPAC:** Dihidroxifenilacético

**EC:** Enzyme commission numbers

**FDR:** False Discovery rates

**GABA:**  $\gamma$ -aminobutírico

**GM:** Gut microbiota

**KEGG:** Kyoto encyclopedia of genes and genomes

**KO:** KEGG orthology

**MI:** Microbiota intestinal

**MIC:** Microbiota-intestino-cerebro

**NO:** Óxido nítrico

**OTU:** Operational taxonomic unit

**PICRUST2:** Phylogenetic investigation of communities by reconstruction of unobserved states 2

**SAM:** S-Adenosilmetionina

**SNC:** Sistema nervioso central

**TEA:** Trastorno del espectro autista

**TGI:** Tracto gastrointestinal

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Diferencias en los estilos de vida de las poblaciones participantes en el estudio.....	23
<b>Tabla 2.</b> Módulos que se encuentran presentes en las muestras. ....	32
<b>Tabla 3.</b> Módulos sin diferencia entre poblaciones (Indígena-Ciudad). ....	35
<b>Tabla 4.</b> Módulos que se encuentran sobre o subrepresentados significativamente en la población indígena. ....	36
<b>Tabla 5.</b> Módulos presentes en las muestras, cuyas diferencias no son significativas .....	37
<b>Tabla 6.</b> Módulos cuyos procesos los realizan menos de 10 bacterias .....	42
<b>Tabla 7.</b> Géneros analizados mediante modelos lineales generales con su relación y significancia respecto a la población indígena.....	43
<b>Tabla 8.</b> Enfermedades del SNC reportadas en poblaciones “tradicionales”.....	62

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Diferencias de composición en el microbioma por sitio anatómico. ....	13
<b>Figura 2.</b> Cambios en la composición de la MI relacionados con la edad. ....	14
<b>Figura 3.</b> Sistemas que participan en la comunicación bidireccional del eje MIC. 15	
<b>Figura 4.</b> Procedimiento de PICRUST2. ....	25
<b>Figura 5.</b> Algoritmo de PICRUST2.....	26
<b>Figura 6.</b> Resultados de PICRUST2.....	27
<b>Figura 7.</b> Riqueza enzimática.....	31
<b>Figura 8.</b> Log2 fold-change de las bacterias de los módulos MGB055 (Síntesis de propionato III), MGB054 (Síntesis de propionato II), MGB043 (Síntesis de acetato I), MGB036 (Síntesis de S-Adenosilmetionina, SAM), MGB032 (Síntesis de ácido quinolínico) y MGB007 (Síntesis de glutamato II). ....	41
<b>Figura 9.</b> Presencia del género Bacteroides spp. ....	46
<b>Figura 10.</b> Presencia del género Bifidobacterium spp. ....	48
<b>Figura 11.</b> Presencia del género Clostridium spp. ....	49
<b>Figura 12.</b> Presencia del género Escherichia spp. ....	51

<b>Figura 13.</b> Presencia del género <i>Flavonifractor</i> spp. ....	53
<b>Figura 14.</b> Presencia del género <i>Enterococcus</i> spp. ....	55
<b>Figura 15.</b> Presencia del género <i>Prevotella</i> spp. ....	57
<b>Figura 16.</b> Presencia del género <i>Veillonella</i> spp. ....	59
<b>Figura 17.</b> Presencia del género <i>Corynebacterium</i> spp. ....	60

## RESUMEN

**Introducción:** La microbiota intestinal (MI) mantiene una comunicación bidireccional con el sistema nervioso central (SNC) a través del eje microbiota-intestino-cerebro (MIC). En recientes años se ha encontrado que el tipo de comunicación que establece la MI con el SNC está vinculado al estado de salud del hospedero. La edad y los estilos de vida son los factores más importantes que definen la composición y abundancia de la MI, siendo la niñez un periodo clave para su maduración. En concordancia con ello, Sánchez-Quinto y colaboradores (2020) mostraron que la composición y abundancia de la MI en niños indígenas es mayor que en niños de la CDMX, además de la presencia exclusiva de ciertos Filas asociados a sus respectivos estilos de vida. No obstante, se desconoce si estas variaciones ecosistémicas, como resultado del estilo de vida que se practica en cada población, resultan en diferencias de composición y abundancia de los productos metabólicos neuroactivos de la MI que participan en el eje MIC.

**Objetivos:** Predecir y determinar las diferencias en la composición y abundancia de las rutas metabólicas funcionales del eje MIC, en la MI de niños que habitan en una población indígena Me'phaa y niños que habitan en la ciudad de México.

**Metodología:** Se realizó un análisis bioinformático de predicción genómica mediante el sistema PICRUSt2, para obtener la funcionalidad metabólica de la MI de 42 niños mexicanos pertenecientes a la comunidad indígena Me'phaa (n= 29) y de la CDMX (n= 13). Posteriormente, se analizó la composición y abundancia de componentes neuroactivos que participan en el eje intestino-cerebro para determinar sus diferencias entre las dos poblaciones infantiles, utilizando para ello modelos lineales y medidas discriminantes.

**Resultados:** Se encontraron diferencias entre estas dos poblaciones, en cuanto a la abundancia de bacterias que llevan a cabo los procesos de síntesis de componentes neuroactivos que producen propionato, acetato, s-adenosilmetionina, ácido isovalérico, ácido quinolínico, DOPAC, p-Cresol y glutamato; así como la degradación de propionato, triptófano, inositol, óxido nítrico y GABA. Aunado a esto,

se encontró una mayor riqueza de enzimas bacterianas intestinales en la población indígena, las cuales, participan en procesos que sintetizan o degradan metabolitos neuroactivos.

**Conclusiones:** Estos hallazgos muestran, por primera vez, la capacidad de la MI para producir componentes neuroactivos del eje MIC en una población infantil. En adición, nos muestra cómo el estilo de vida impacta sobre la composición y abundancia de estos componentes neuroactivos, muchos de ellos asociados a diferentes patofisiologías del sistema nervioso. Por ende, nos aporta un conocimiento inicial para evaluar las implicaciones de la MI en la prevención, desarrollo y tratamiento de estas enfermedades.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Gut Microbiota (GM) maintains bidirectional communication with the central nervous system (CNS) through microbiota-gut-brain axis. In recent years, it has been found that the type of communication established between the GM and the CNS is linked to the health status of the host. Age and lifestyles are the most important factors that define the composition and abundance of GM, with childhood being a key period for its maturation. In accordance with this, Sánchez-Quinto et al. (2020), showed that the composition and abundance of GM in indigenous children is greater when compared with children from CDMX, in addition to the exclusive presence of certain Fila associated with their respective lifestyles. However, it is unknown whether these ecosystemic variations, as a result of the lifestyle practiced in each population, result in differences in the composition and abundance of the neuroactive metabolic products of GM that participate in the microbiota-gut-brain axis.

**Objectives:** Predict and determine the differences in the composition and abundance of the functional metabolic pathways of the microbiota-gut-brain axis,

between the GM of children living in an indigenous Me'phaa population and children living in Mexico City.

**Methodology:** A bioinformatic analysis of genomic prediction was performed, using the PICRUSt2 system to obtain the metabolic functionality of the GM of 42

**No se encuentran elementos de tabla de ilustraciones.** Mexican children belonging to the Me'phaa indigenous community (n=29) and CDMX (n=3). Subsequently, the composition and abundance of neuroactive components involved in the gut-brain axis were analyzed to determine their differences between the two child populations studied, using linear models and discriminant measures.

**Results:** Differences were found between both child populations in terms of abundance of bacteria that carry out synthesis processes of neuroactive components that produce propionate, acetate, s-adenosylmethionine, isovaleric acid, quinolinic acid, DOPAC, p-Cresol and glutamate; as well as the degradation of propionate, tryptophan, inositol, nitric oxide and GABA. In addition to this, a greater wealth of intestinal bacteria enzymes was found in the indigenous population, which participate in processes that synthesize or degrade neuroactive metabolites.

**Conclusions:** These findings show, for the first time, the ability of the GM to produce neuroactive components of the microbiota-gut-brain axis in a child population. In addition, it shows us how lifestyle impacts the composition and abundance of these neuroactive components, many of them associated with different pathophysiologies of the nervous system. Therefore, it provides us with initial knowledge to evaluate the implications of GM in the prevention, development and treatment of these diseases.

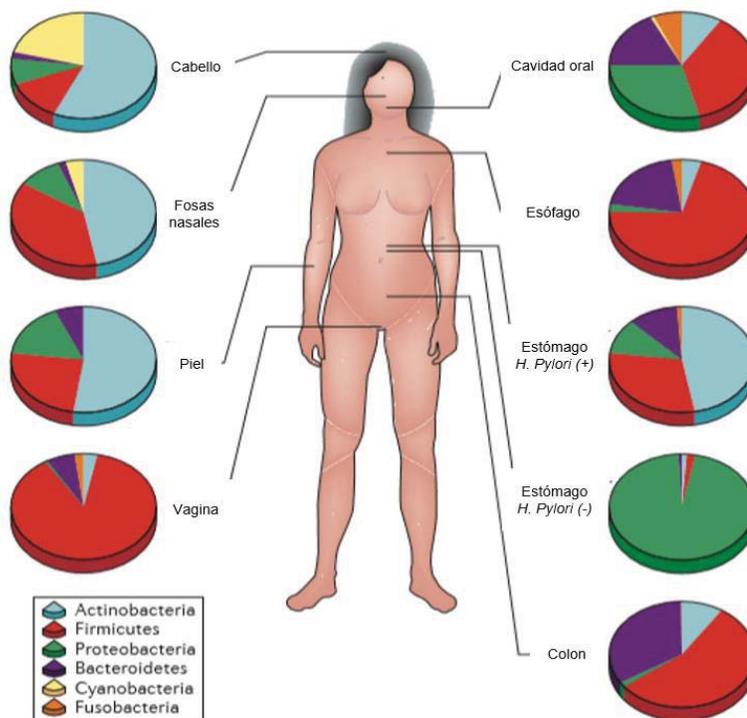
## ANTECEDENTES

El cuerpo humano está colonizado por trillones de microorganismos, incluyendo bacterias, hongos, arqueas y virus (Christian et al., 2014). Al

conjunto de estos microorganismos se le conoce como microbiota. Un importante grupo de esta microbiota son las bacterias, cuya abundancia y distribución dependerá del sitio anatómico en el que se encuentren (Figura 1). Particularmente, la microbiota intestinal bacteriana (MI) es una de las más estudiadas y más diversas (Dash et al., 2015). Esta, cambia a lo largo de la vida; sin embargo, algunas de las transformaciones más importantes ocurren desde el nacimiento y durante los tres primeros años de vida, debido principalmente a la introducción de nuevos alimentos y la exposición a entornos novedosos (Dominguez-Bello et al., 2010).

La composición de la MI incluye cuatro filum predominantes (Odamaki et al., 2016) cuyas diferencias respecto a la edad se pueden observar en la Figura 2.

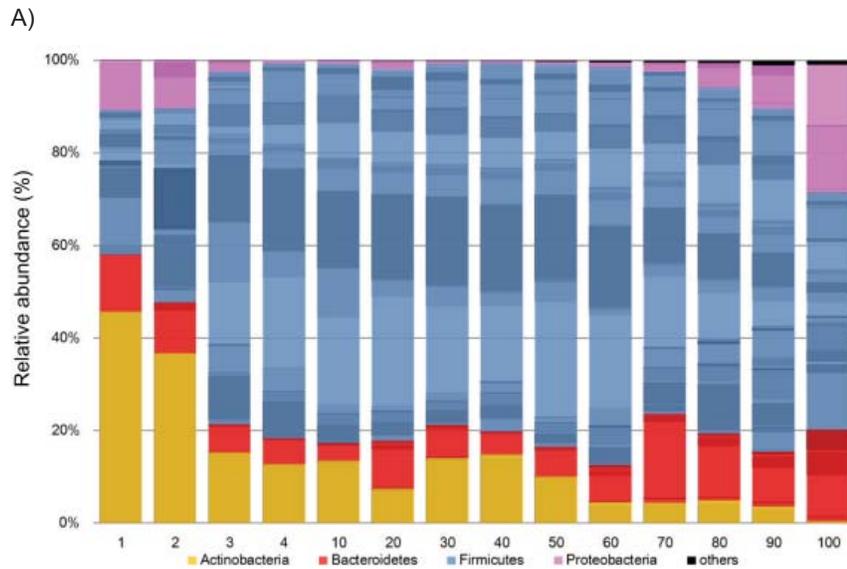
Hoy en día, se sabe que este ecosistema bacteriano mantiene una comunicación bidireccional con el sistema nervioso central (SNC) a través del eje *microbiota-intestino-cerebro* (MIC) (Dinan y Cryan, 2012; Foster et al., 2013; Izquierdo, 2019), el cual, permite una estrecha comunicación entre intestino y cerebro que resulta benéfica tanto para el hospedero como para la misma microbiota intestinal (MI) (Cryan et al., 2012; Sampson et al., 2015). La conexión del eje MIC es posible mediante vías neurales, hormonales e inmunes; las cuales, si se ven modificadas, pueden llevar a distintas consecuencias patofisiológicas, como inflamación intestinal, dolor abdominal, desórdenes alimentarios o alteraciones en la respuesta al estrés y en la conducta (Cryan y Dinan, 2012). Los sistemas que hacen posible la interacción a través del eje MIC se muestran en la Figura 3.



**Figura 1. Diferencias de composición en el microbioma por sitio anatómico.**

Se indica la proporción de secuencias a nivel de filum en ocho sitios distintos del cuerpo. Ciertas características, como la presencia (+) o ausencia (-) de *Helicobacter pylori*, pueden conducir a perturbaciones permanentes en la composición de la comunidad (Figura tomada de Cho et al., 2012).

Debido a estas funciones y ejes de comunicación se ha identificado el papel de la MI como un importante modulador del neurodesarrollo (Cryan et al., 2012; Sampson et al., 2015), de la función inmune y del tracto gastrointestinal (TGI) (Borre et al., 2014). Además, se ha observado su papel como regulador del estado emocional y conductual (Dinan y Cryan, 2012; Foster et al., 2013) y como posible factor predictor de ciertas enfermedades del SNC (Izquierdo, 2019).

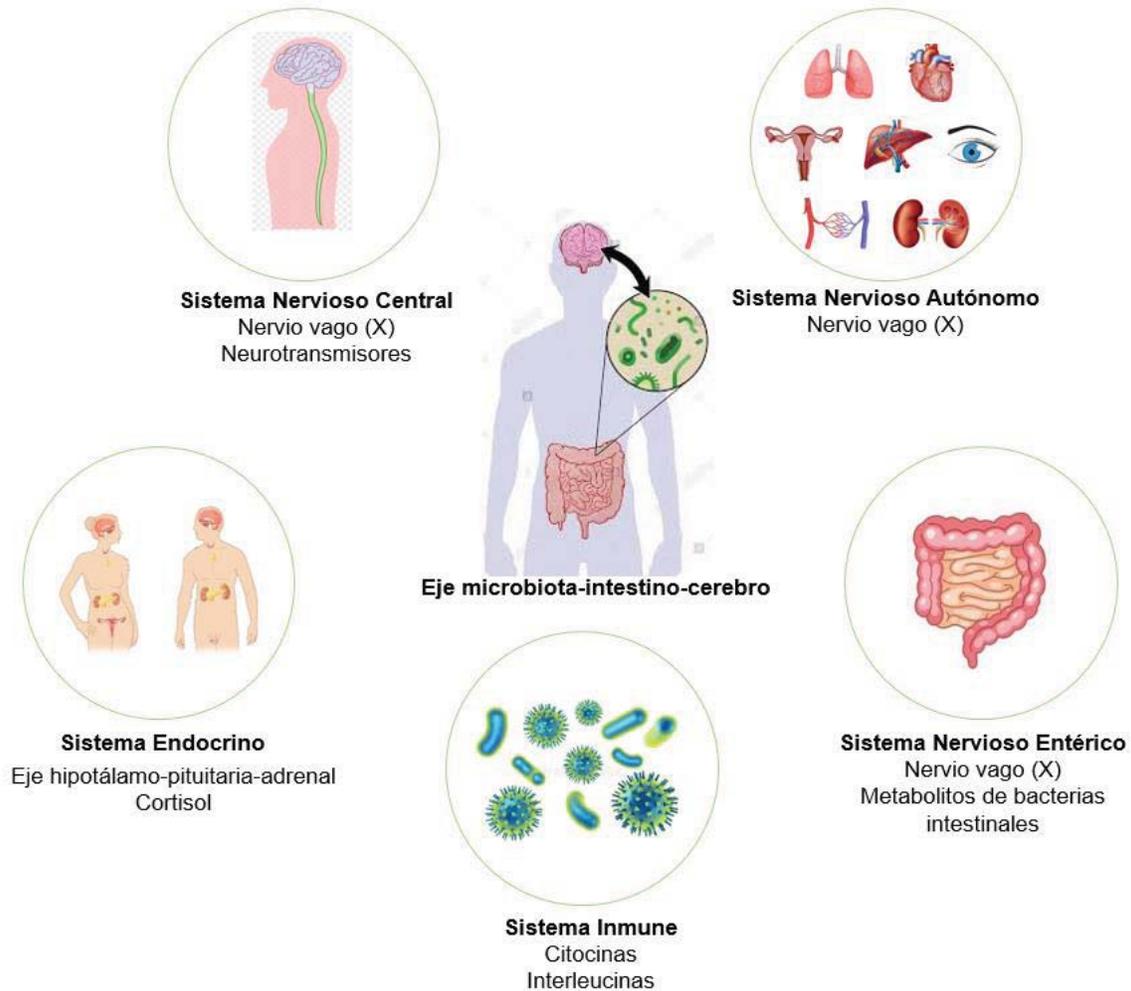


B)

Group	Age Segmentation	(Mean $\pm$ SD)	Number of samples	(Male/Female)
1	Preweaning	(0.3 $\pm$ 0.1)	14	(7/7)
2	Weaning	(0.8 $\pm$ 0.4)	12	(6/6)
3	Weaned-3 years old	(2.4 $\pm$ 0.6)	18	(10/8)
4	4–9 years old	(6.1 $\pm$ 1.9)	14	(6/8)
10	10–19 years old	(14.1 $\pm$ 3.6)	10	(7/3)
20	20–29 years old	(25.9 $\pm$ 2.7)	40	(16/24)
30	30–39 years old	(33.9 $\pm$ 2.3)	88	(45/43)
40	40–49 years old	(43.8 $\pm$ 3.1)	34	(13/21)
50	50–59 years old	(53.3 $\pm$ 2.6)	25	(12/13)
60	60–69 years old	(63 $\pm$ 2.7)	28	(11/17)
70	70–79 years old	(76.8 $\pm$ 2.1)	15	(5/10)
80	80–89 years old	(83.3 $\pm$ 2.4)	48	(16/32)
90	90–99 years old	(94.2 $\pm$ 2.7)	19	(4/15)
100	Over 100 years old	(101.3 $\pm$ 1.8)	6	(0/6)
	Sum		371	(158/213)

**Figura 2. Cambios en la composición de la MI relacionados con la edad.**

A) Panorama general de la composición a nivel filum. Anaranjado, Actinobacteria; azul, Firmicutes; rojo, Bacteroidetes; rosa, Proteobacteria; Negro, resumen de otros filum. Cada componente de cada barra, indica un género diferente. Cada número indica un grupo de edad. B) Grupos de edad en los que se dividió la muestra, con sus respectivos promedios de edad ( $\pm$  SD). (Figuras tomadas de Odamaki et al., 2016).



**Figura 3. Sistemas que participan en la comunicación bidireccional del eje MIC.**

El eje MIC es considerado una ruta de comunicación bidireccional con el cerebro. La comunicación de este eje se da a través del SNC, el sistema nervioso autónomo, el sistema endocrino, el sistema inmune y el sistema nervioso entérico, con sus respectivas vías de comunicación. Así, la MI interactúa con el cerebro a través de la activación del nervio vago, de los metabolitos de bacterias intestinales, de neurotransmisores, citocinas, interleucinas, cortisol (principalmente regulado por el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal), etc. El eje hipotálamo-pituitaria-adrenal regula la secreción de cortisol, quien tiene el potencial de afectar a células del sistema inmune y de modificar la permeabilidad de la barrera intestinal y así, cambiar la composición de la MI. Los componentes de la MI pueden alterar los niveles de citocinas, lo que tiene un efecto en la función cerebral. El nervio vago, resulta de las principales vías de comunicación en el eje MIC, pues conecta de manera directa

intestino y cerebro. Diversos metabolitos, que resultan ser sustancias que interactúan con el SNC, viajan a través de él.

Al tratarse de una comunicación bidireccional, es evidente que la actividad del eje MIC no sólo va de la MI al cerebro u otros sistemas del hospedero, sino que los sistemas del hospedero, también tienen su impacto en la MI. Las investigaciones que comparan la MI entre sociedades que practican distintos estilos de vida (De Filippo et al., 2010; Yatsunenکو et al., 2012; De Filippis et al., 2016; Sánchez-Quinto et al., 2020), centran sus estudios en explicar cómo estas prácticas socio culturales (i.e. agricultores, recolectores, industrializados, entre otros) se asocian a cambios en la composición de la MI. Por ejemplo, se ha observado que individuos con estilos de vida considerados como “tradicionales” (conocidos como *no industrializados* o *no occidentales*) alrededor del mundo, comparten una composición similar en su MI, la cual difiere de aquella composición microbiana observada en poblaciones consideradas “industrializadas” (Sonnenburg y Sonnenburg, 2019). Además, se ha observado que la MI de estas poblaciones industrializadas es menos diversa y con menor riqueza (Sonnenburg y Sonnenburg, 2019; Sánchez-Quinto et al., 2020). Cabe destacar, que el efecto de los estilos de vida es de tal magnitud, que la composición bacteriana de la MI entre grupos de diferentes culturas y estilos de vida se caracteriza por tener grupos de bacterias que son únicos de cada población (población industrializada vs. no industrializada) (Sonnenburg y Sonnenburg, 2019; Sánchez-Quinto et al., 2020).

En México existen al menos 56 grupos indígenas (Sánchez-Quinto et al., 2020) entre los cuales, el total de personas de 5 años o más que hablan alguna lengua indígena es de 6,695,228 (INEGI, 2020). De estos grupos, el estilo de vida de la comunidad Me'phaa es uno de los más ancestrales en México y que más difiere de aquellos de zonas más urbanizadas, como es el caso de la CDMX (Sánchez-Quinto et al., 2020). Dado que las características del estilo de vida de dicha población indígena son altamente contrastantes (Tabla 1), Sánchez-Quinto y colaboradores (2020), realizaron uno de los primeros acercamientos en la comparación de la MI

de una población infantil de entre 5-11 años, pertenecientes a un grupo indígena Me'phaa de la "Montaña Alta" del estado de Guerrero o a una población urbana de la Ciudad de México, con el objetivo de evaluar la asignación taxonómica de la MI de estas poblaciones. Los hallazgos de este estudio reportaron importantes diferencias interpoblacionales tanto en la composición como en la abundancia de especies bacterianas de la MI. De manera general, la riqueza y la diversidad fueron mayores en los niños pertenecientes a la comunidad indígena, quienes además contaban con grupos taxonómicos exclusivos (p.ej. los fila *Deinococcus-Thermus*, *Chloroflexi*, *Elusimicrobia*, *Acidobacteria*, and *Fibrobacteres*) y otros con una representatividad significativa mayor (p.ej. los fila *Proteobacteria* y *Tenericutes*).

Estos cambios en la MI debido a los estilos de vida son de relevancia para el estudio de las relaciones MI-Salud. Con respecto al SNC, distintas investigaciones han evidenciado que una alteración o cierta diversidad en la MI puede afectar la comunicación del eje MIC, resultando en distintos efectos negativos sobre la salud del hospedero, incluso a edades tempranas y en la vida intrauterina (Borre et al., 2014; Christian et al., 2013; Prince et al., 2013). Por ejemplo, estas alteraciones en la MI puede influir en el desarrollo, en la severidad y en el mantenimiento de algunas enfermedades del SNC como es el caso del Trastorno del Espectro Autista (TEA) (Finegold et al., 2002; Song et al., 2004; Parracho et al., 2005; Finegold et al., 2010; Adams et al., 2011; Wang et al., 2011; Benach et al., 2012), de la Enfermedad de Parkinson (Unger et al., 2016; Hill-Burns et al., 2017; Hopfner et al., 2017; Li et al., 2017; Lin et al., 2018; Qian et al., 2018; Aho et al., 2019), de la Enfermedad de Alzheimer (Vogt et al., 2017; Zhuang et al., 2018; Haran et al., 2019; Li et al., 2019; Liu et al., 2019), de la Depresión (Dash et al., 2014; Naseribafrouei, 2014; Jiang et al., 2015; Aizawa, 2016; Lin et al., 2017; Valles-Colomer, 2019; Stevens et al., 2020; Ramirez-Carrillo et al., 2020), Esclerosis Múltiple (Chen et al., 2016; Jangi et al., 2016; Cekanaviciute et al., 2017; Cosorich et al., 2017; Swidsinski et al., 2017; Choileáin et al., 2020) y Esquizofrenia (Nguyen et al., 2018; Schwartz et al., 2018; Shen et al. 2018; Xu et al., 2014). Como resultado de estos y otros estudios relacionados, se ha propuesto que para lograr un mejor conocimiento del efecto de

la MI sobre el SNC (y viceversa), no sólo es necesario conocer la asignación taxonómica de la MI sino además conocer su diversidad genómica y su funcionalidad sobre el hospedero, ya que muchos grupos bacterianos pueden tener la misma capacidad funcional en términos de síntesis o degradación de metabolitos neuroactivos asociados tanto a la comunicación del eje MIC, como a la presencia de estas patofisiologías (Moya y Ferrer, 2016).

La relación entre la diversidad genómica y funcional de la MI y la salud mental es uno de los temas más novedosos, intrigantes y controversiales en la investigación del microbioma, la cual se ha realizado principalmente en modelos animales (Valles-Colomer et al., 2019) y más recientemente en modelos humanos con muestras de personas adultas.

Uno de los estudios pioneros en el campo fue realizado por Valles-Colomer et al. (2019). Aquí estudiaron cómo la MI se relaciona con la calidad de vida y niveles de depresión haciendo uso de muestras de personas adultas pertenecientes al Proyecto de la Microbiota Intestinal Flamenca Belga. Además, con el uso de herramientas metagenómicas para la secuenciación de genomas completos, este estudio desarrolló el primer catálogo que reúne 56 vías o módulos que producen o degradan metabolitos capaces de interactuar con el SNC a través del eje MIC.

La falta de estudios funcionales de la MI, en parte, se debe a que las inferencias funcionales se obtienen únicamente mediante la metagenómica de secuenciación completa (p.ej. *shotgun*). No obstante, estas metodologías requieren de una infraestructura de frontera en términos de herramientas de secuenciación genómica, poder computacional, capacidad de almacenamiento de datos y recursos económicos. Una alternativa que se ha desarrollado recientemente para aminorar los costos asociados a las técnicas meta genómicas, es la evaluación predictiva de los genomas bacterianos y sus funciones mediante marcadores taxonómicos, para su comparación con metagenomas completos secuenciados, existentes en las bases de datos internacionales (i.e KEEG, Greengenes, SILVA, etc.). Por ende, el desarrollo de estas herramientas bioinformáticas, están promoviendo un crecimiento acelerado en la adquisición del conocimiento de estas relaciones MI-

Salud. Así, con base en aquellas premisas que resaltan las diferencias composicionales de la MI entre individuos pertenecientes a distintas culturas, debido al impacto del estilo de vida de cada población y con base en el potencial de la MI para sintetizar o degradar componentes neuroactivos, tal como se reporta en Valles-Colomer et al. (2019), este trabajo da continuidad a la investigación “*Gut Microbiome in Children from Indigenous and Urban Communities in Mexico: Different Subsistence Models, Different Microbiomes*” (Sánchez-Quinto et al., 2020), con el objetivo de conocer si las diferencias encontradas en la composición de la MI traen consigo un cambio en la funcionalidad metabólica que ejerce la MI sobre el eje MIC, en tanto a la presencia o ausencia de vías que sintetizan o degradan componentes neuroactivos en cada población. Además, debido a que las muestras utilizadas en este proyecto son de niños entre los 5 y 11 años de edad, un periodo clave para el establecimiento de la MI y para el desarrollo cerebral, este trabajo figura una nueva perspectiva para este campo de investigación en neurociencia, pues en la actualidad, no existe una investigación parecida en poblaciones mexicanas; los pocos estudios sobre la MI en niños mexicanos se han realizado en poblaciones citadinas y se han enfocado en un análisis metataxonómico y no funcional, evaluando la composición de la MI en niños con diferentes rasgos cardiometabólicos (Vazquez-Moreno et al., 2021), tales como obesidad, desnutrición, o síndrome metabólico (Murugesan et al., 2015; Maya-Lucas et al., 2019; Gallardo-Becerra et al., 2020).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El presente trabajo busca comparar la composición y abundancia de aquellas bacterias que tienen la capacidad de sintetizar o degradar los distintos componentes neuroactivos que participan en el eje MIC en niños mexicanos, pertenecientes a dos poblaciones con estilos de vida altamente contrastantes (niños de la CDMX y niños de la comunidad indígena Me’phaa), y si esta

presencia supone una actividad diferencial del eje MIC entre estas poblaciones infantiles.

Los cambios modernos en el estilo de vida, están dentro de los factores que más alteran la composición de la MI y están siendo estudiados como posibles impulsores del aumento repentino de enfermedades en las sociedades industrializadas (Arrieta et al., 2014). La infancia es un periodo crítico para el establecimiento de la MI, la cual puede sufrir alteraciones que podrían estar favoreciendo el desarrollo de enfermedades en edades posteriores (Arrieta et al., 2014), algunas de las cuales, pueden estar involucradas con el SNC y sus trastornos. Centrarnos en el análisis de aquellas bacterias que permiten una comunicación entre el cerebro y el intestino, nos permite comenzar a ver el funcionamiento cerebral y, por ende, la salud del individuo, como el resultado de la interacción del organismo con sus propias bacterias. Debido a que el estilo de vida está formado por diversos factores altamente modificables, este tipo de análisis nos permite comprender en qué medida somos responsables de nuestra propia salud y de cambiar y ajustar aquellos factores que más podrían perjudicarnos con el paso del tiempo, y más aún, comenzar a hacerlo desde edades tempranas.

## **HIPÓTESIS**

**H<sub>1</sub>**= La composición y abundancia de los componentes neuroactivos de la MI será diferente entre niños de la comunidad indígena Me´phaa y niños de la CDMX.

### Predicción 1:

Los niños indígenas Me´phaa presentarán una mayor composición y abundancia de los componentes neuroactivos de la MI que los niños de la CDMX.

**H<sub>2</sub>** = La riqueza y diversidad de bacterias de la MI con capacidad para sintetizar o degradar componentes neuroactivos será diferente entre niños de la comunidad indígena Me'phaa y niños de la CDMX.

Predicción 2:

Los niños indígenas Me'phaa presentarán una mayor riqueza y diversidad de bacterias intestinales, que tiene la capacidad de sintetizar o degradar componentes neuroactivos, que los niños de la CDMX.

## **OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo general**

Predecir la capacidad funcional de síntesis o degradación de componentes neuroactivos de la MI en niños de dos poblaciones mexicanas con estilos de vida contrastantes; niños indígenas Me'phaa y niños de la CDMX.

### **4.2 Objetivos específicos**

- Predecir las rutas enzimáticas funcionales totales de la MI en ambas poblaciones infantiles.
- Determinar el número y abundancia de rutas metabólicas de componentes neuroactivos que participan en el eje intestino-cerebro en ambas poblaciones infantiles.
- Determinar las diferencias en composición y abundancia de los componentes neuroactivos de la MI de niños indígenas Me'phaa con niños de la Ciudad de México.
- Determinar las diferencias en riqueza y diversidad de aquellas bacterias intestinales de niños indígenas Me'phaa y de la Ciudad de México, que tengan la capacidad de sintetizar o degradar los componentes neuroactivos identificados en la MI.

## **METODOLOGÍA**

### **5.1 Tipo de estudio**

Se trata de un estudio comparativo transversal que da continuidad a la investigación *Gut Microbiome in Children from Indigenous and Urban Communities in Mexico: Different Subsistence Models, Different Microbiomes* (Sánchez-Quinto et al., 2020). Por lo tanto, las muestras empleadas fueron recolectadas previamente por el equipo del laboratorio de Neuroecología Cognitiva de la Facultad de Psicología de la UNAM, tanto en la comunidad indígena Me'phaa, del estado de Guerrero, como en la Ciudad de México.

### **5.2 Participantes**

Las muestras corresponden a heces fecales de un total de 42 niñas y niños que que habitan en el sur de la CDMX (n= 13, 18.102°W 19°12'36.36"W) y a dos grupos indígenas pertenecientes a la comunidad Me'phaa ( n=29); Plan de Gatica (17°7' 49.5552"N 99.7', EASL 510 m) y el Naranjo (17°9' 54.0036"N 98°57', 50.9832"W, EASL 860 m); de estas dos poblaciones tenemos un total de 25 niñas (CDMX = 9, Me'phaa = 16) y 17 niños (CDMX = 4, Me'phaa = 13) cuyas edades oscilan entre los 5 y 11 años de edad.

La Tabla 1 muestra la diferencia en el estilo de vida entre ambas poblaciones.

**Tabla 1. Diferencias en los estilos de vida de las poblaciones participantes en el estudio.**

	<b>CDMX</b>	<b>COMUNIDAD INDÍGENA ME'PHAA</b>
<b>Estilo de vida</b>	"Occidental"	"No occidental"
<b>Ubicación</b>	18.102"W 19°12'36.36"W	<u>Plan de Gatica</u> : 17°7' 49.5552"N 99.7', EASL 510 m  <u>El Naranjo</u> : 17°9' 54.0036"N 98°57', 50.9832"W, EASL 860 m
<b>Nivel socioeconómico</b>	Medio	Bajo
<b>Alto consumo de</b>	Proteína animal  Aceites vegetales refinados  Cereales en grano  Azúcares	Legumbres (especialmente lentejas y frijoles)  Maíz  Fruta  Vegetales
<b>Bajo consumo de</b>	Fibras  Vegetales	Proteína animal (1 a 6 veces al año, de 55 a 90 g. cada ingesta)
<b>Acceso a servicios de salud</b>	Sí	No
<b>Acceso a servicios de plomería</b>	Sí	No

<b>Acceso a agua potable</b>	Sí	No
<b>Tipo de parto predominante</b>	Parto por cesárea (53.1%)	Parto natural (98%)

*Nota:* Esta tabla muestra las características principales de las poblaciones forman este estudio, las cuales hacen evidente el contraste en los estilos de vida entre los sujetos pertenecientes a la CMDX y los pertenecientes a la comunidad indígena Me'phaa.

### 5.3 Procedimiento

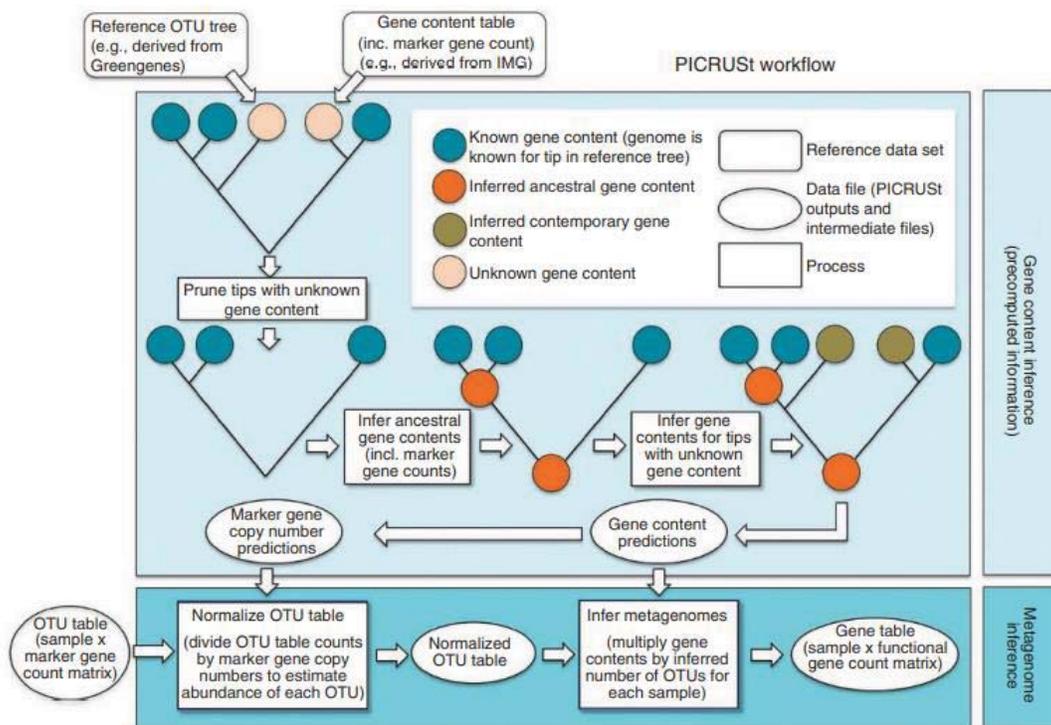
Tanto la recolección de las muestras de microbiota fecal, como la consecuente extracción, secuenciación y limpieza del ácido desoxirribonucleico (ADN) bacteriano fue realizado previamente por Sánchez-Quinto y colaboradores (2020) para la obtención aproximada de las especies de bacterias, mediante secuencias de nucleótidos variantes (ASVs), como de sus abundancias, haciendo uso del marcador metataxonómico bacteriano 16s rRNA. Dicho marcador molecular ha sido reconocido como un *marcador universal* debido a que se encuentra en todos los organismos conocidos y, tras su amplificación, permite diferenciar entre organismos próximos o distantes, así como catalogar entre diferentes especies, cepas o variedades (Valenzuela-González et al., 2015). El uso de este marcador universal permite la detección y análisis de secuencias para estudiar comunidades microbianas (Valenzuela-González et al., 2015).

### 5.4 Obtención de la funcionalidad genómica de la MI

Para obtener la diversidad genómica de la MI y, por ende, su funcionalidad, este proyecto utilizó la herramienta bioinformática PICRUST2 (por sus siglas en inglés

para *Phylogenetic investigation of communities by reconstruction of unobserved states 2*).

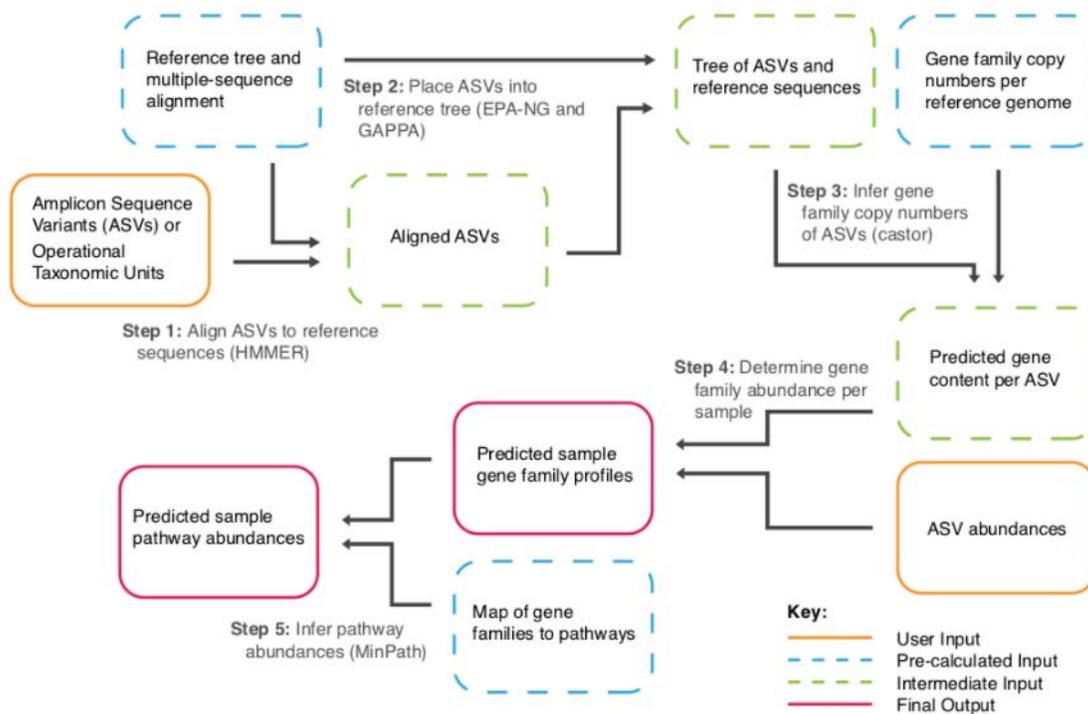
PICRUSt2 es una técnica de modelación evolutiva ideada para predecir el arreglo de metagenomas (conjunto de genes microbianos presentes en un ecosistema determinado), a partir de datos obtenidos mediante la secuenciación del gen 16S (*amplicon sequence variant*, ASV) y una base de datos genómicos como Greengenes en sus dos versiones (McDonald et al., 2012<sup>a</sup>), La Enciclopedia de Genes y Genomas de Kyoto (KEGG) (Kanehisa Et al., 2012), los grupos de muestras ortológicas (COGs) (Tatusov et al., 2997), y SILVA (Douglas et al., 2019). PICRUSt sigue principalmente dos pasos para predecir la composición funcional del metagenoma de una comunidad microbiana desde su perfil 16S: Inferencia del contenido genético e Inferencia del metagenoma (Figura 4).



**Figura 4. Procedimiento de PICRUSt2.** PICRUSt2 sigue dos pasos para predecir la composición funcional de una comunidad microbiana: inferencia del contenido genético (resumido en el cuadro superior) y la inferencia metagenómica (cuadro inferior). La inferencia del contenido genético

predice los genes para cada OTU con contenido genético desconocido, por lo que se requiere de un árbol filogenético de referencia y una tabla de contenido genético. La información obtenida de este primer paso es precalculada para el gen 16S basándose en distintas bases de datos, principalmente Greengenes (2012, 2013). En el siguiente paso, inferencia metagenómica, se obtiene una tabla de OTUs, que indica el número de copias de genes de cada OTU (Figura tomada de Langille et al., 2013).

Para establecer la predicción funcional, se requirieron dos archivos: 1) Las secuencias de ASVs en formato FASTA y 2) la tabla de abundancias en formato BIOM. PICRUSt2 realiza las predicciones funcionales de las secuencias del gen 16S ribosomal, con base en una filogenia de referencias para inferir las contribuciones funcionales relativas de genomas que están estrechamente relacionados. Así, la predicción funcional sigue 5 pasos, descritos en la Figura 5.

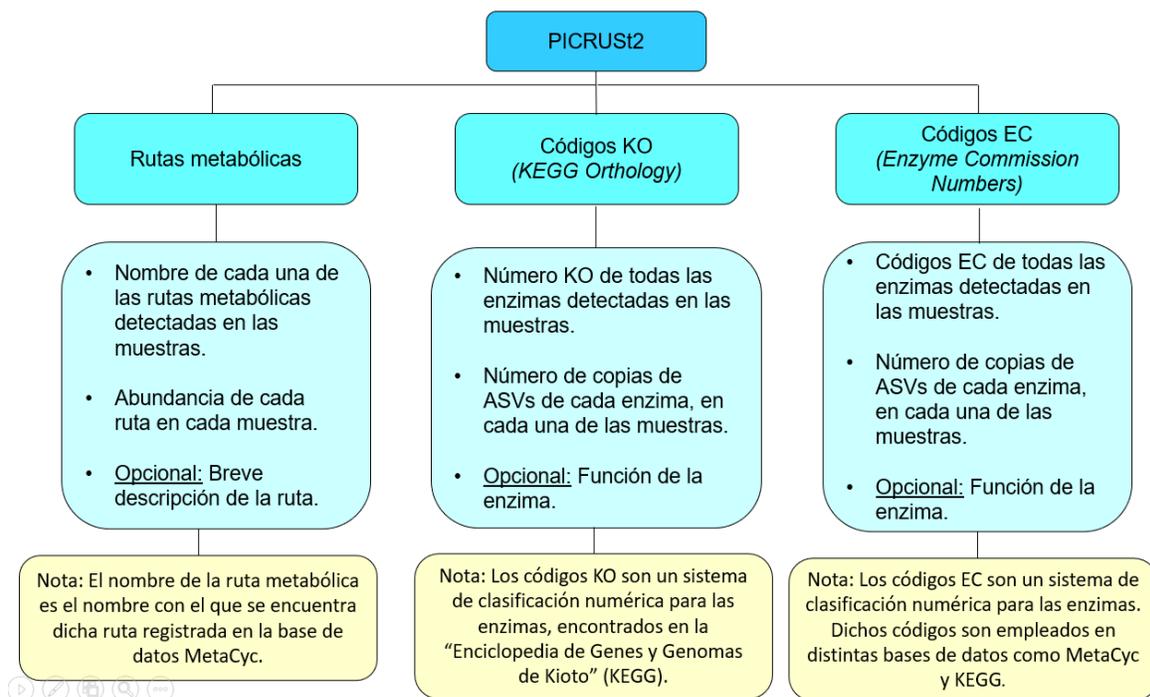


**Figura 5. Algoritmo de PICRUSt2.**

El método empleado por PICRUSt2 consiste en la colocación filogenética, la predicción del estado oculto y en la tabulación de la abundancia de los genes por muestra. Las secuencias de ASVs y sus

abundancias se toman como entrada y como salida se toman la familia de genes estratificada y las abundancias de cada vía (Figura tomada de Douglas et al., 2019).

Por último, el resultado final de PICRUST2 son diferentes archivos con 3 datos principales: la predicción de las rutas metabólicas (a partir de la base de datos MetaCyc) que se encuentran en las muestras y sus abundancias en cada muestra, los códigos KO (KEGG Orthology), de las enzimas bacterianas intestinales que se encontraron en las muestras, así como su número de copias de ASVs, y los códigos EC (Enzyme Commission numbers) de las mismas enzimas (Figura 6).



**Figura 6. Resultados de PICRUST2.**

Esta imagen resume brevemente los tres principales resultados brindados tras el análisis realizado con el software PICRUST2. El primer resultado es una lista con todas las rutas metabólicas encontradas en las muestras analizadas y su abundancia en cada una de las muestras. El segundo resultado es una lista con los códigos KO de todas las enzimas encontradas en las muestras y el número de copias de ASVs de dicha enzima en cada muestra. Finalmente, el tercer resultado es una lista con los códigos EC de todas las enzimas halladas en las muestras y el número de copias de ASVs de cada enzima. De entrada, PICRUST2 devuelve estos resultados en automática, sin embargo, con el comando correcto, se puede agregar una descripción del nombre de la ruta y de las funciones de cada enzima.

## 5.5 Determinación de componentes neuroactivos de la MI.

Para obtener la diversidad y abundancia de componentes neuroactivos sintetizados o degradados por la MI y que participan en la comunicación del eje MIC, se utilizó la herramienta bioinformática *Gomixer* (Darzi et al., 2016). Aquí, se compararon las diferencias entre poblaciones de las abundancias de los módulos que participan en el eje MIC, establecidos por Valles-Colomer et al. (2019). Cada módulo corresponde al proceso de síntesis o degradación de un solo componente neuroactivo, por lo que deben estar presentes todas las enzimas establecidas en Valles-Colomer, para que se puedan llevar a cabo los procesos de síntesis o degradación de cada componente. Para hacer uso de la base de datos de Valles-Colomer et al. (2019) en *Gomixer*, fueron necesarios dos inputs: 1) Las frecuencias de todas las enzimas presentes en las muestras, con sus ortólogos KEGG y 2) los metadatos de las muestras. Se seleccionó a los niños de la comunidad Me'phaa como grupo control, por ser la comunidad con un estilo de vida más ancestral. La cobertura de los módulos se calcula con el número de pasos de la vía para los que se encuentra al menos uno de los grupos ortólogos en un genoma, dividido entre el número total de procesos que forman el módulo (Valles-Colomer et al., 2019). En este trabajo, la presencia de los genomas microbianos participantes en cada módulo se definió con un umbral de detección del 50% de cobertura.

Una vez que se han cargado los datos dentro de la plataforma, *Gomixer* cuantifica los módulos metabólicos. Los módulos resultantes son entonces comparados para obtener una sobre o subrepresentación entre dos grupos (Me'phaa-CDMX) usando la prueba de suma de rangos de Wilcoxon. Posteriormente, los valores  $p$  son ajustados usando la tasa de falsos descubrimientos de Benjamini-Hochberg (FDR por sus siglas en inglés para *False Discovery Rates*). El FDR es una aproximación estadística usualmente utilizada para corregir eventos que falsamente sean percibidos como significativos, es decir, ayuda a evitar el error estadístico de tipo I (Rouam, 2013). Finalmente, *Gomixer* muestra qué vías están sobre o subrepresentadas en el grupo control (Darzi et al., 2016).

## 5.6 Diferenciación de la MI con funcionalidad neuroactiva entre poblaciones.

Con aquellos módulos que resultaron con una diferencia significativa y cuyos procesos se identificaron en menos de 10 géneros bacterianos de acuerdo a Valles-Colomer et al. (2019), se realizaron modelos lineales generales aditivos con dos factores categóricos (sexo + población) y como variable respuesta la frecuencia de cada género. En aquellos grupos de bacterias que tenían al menos un cero en su abundancia en alguna de las muestras, se convirtieron a *logaritmo + 0.01*, con el objetivo de validar el supuesto de normalidad de los residuales de los modelos (Faraway, 2006).

Finalmente, con los módulos cuyos procesos se llevan a cabo en más de 10 géneros bacterianos, señalados por Valles-Colomer et al. (2019), y que resultaron significativos, se aplicó el análisis mediante la medida *Log2 Fold Change*, para indagar si existen cambios en las abundancias de dichas bacterias dependiendo la población de pertenencia. La transformación  $\log_2$  es la medida más comúnmente empleada para este tipo de datos. Esta transformación estabiliza la varianza de los datos de gran intensidad al mismo tiempo que incrementa la varianza en aquellos datos de menos intensidad, esto debido a la transformación logarítmica que se realiza sobre las abundancias relativas entre cada grupo a comparar (Ambroise et al., 2011). Es un mecanismo para comparar el tamaño relativo de dos medidas. Dicho mecanismo puede ser visto como una proporción de la diferencia entre dos valores a comparar, dividido entre el valor que se tome de referencia (uno de los dos valores que se desea comparar) (Love et al., 2014), así si el resultado de la división es menor de uno, este valor será negativo y será positivo si el resultado es mayor a uno.

La razón por la que se decidió llevar a cabo el análisis de datos mediante modelos lineales (para aquellos módulos representados en máximo 10 bacterias) y *Log2 Fold Change* (para aquellos procesos presentes en más de 10 bacterias) fue para realizar un análisis más completo y facilitar el mismo, ya que los módulos

analizados mediante *Log2 Fold Change* involucran hasta 91 géneros bacterianos distintos con el mismo proceso metabólico.

Los análisis estadísticos tanto de los modelos lineales como el *Log2 Fold Change*, se realizaron mediante el lenguaje de programación R (Rstudio Team, 2020) y su interfaz Rstudio (versión 4.0.5), haciendo uso de los siguientes paquetes:

- readxl (1.3.1)
- lmttest (0,9-38)
- carData (3.0-4)
- effects (4.2-0)
- BiocManager (1.30.12)
- DESeq2 (1.30.1)
- dplyr (1.0.5)
- apeglm (1.12.0)
- ggplot2 (3.3.3)

## RESULTADOS

### 6.1 Riqueza enzimática en cada población

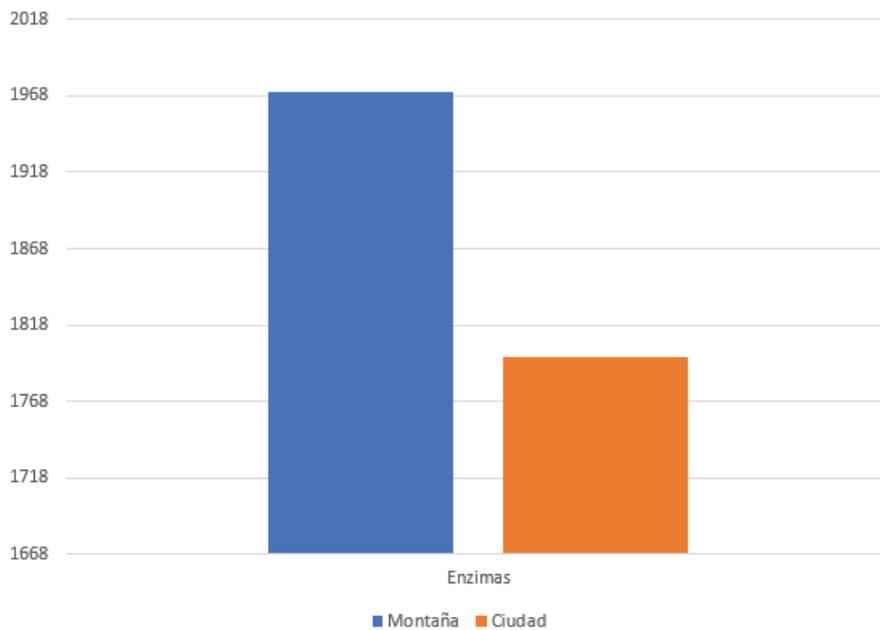
Las muestras utilizadas para esta investigación son muestras fecales, por ende, la predicción enzimática que se describe a continuación hace referencia sólo a las enzimas que son producidas por bacterianas en el intestino.

El total de enzimas detectadas en las muestras mediante PICRUST2, tanto de los niños de la CDMX como de los niños de la comunidad indígena Me'phaa, fue de 2018 enzimas.

De las 2018 enzimas detectadas, 1971 enzimas están presentes en las muestras de los niños de la comunidad indígena, lo que corresponde al 98%

del total de enzimas. Por su parte, las muestras de los niños de la CDMX, contienen un total de 1797 enzimas, correspondiente al 89% (Figura 7).

Cabe destacar que, para considerar una enzima como presente, dicha enzima debía ser detectada en al menos una de las muestras de cualquiera de las dos comunidades.



**Figura 7. Riqueza enzimática.**

En este gráfico se ilustra la presencia de enzimas presentes en los niños de la comunidad indígena Me´phaa (barra azul) y de la Ciudad de México (barra anaranjada). Se observa una mayor presencia de enzimas en los niños indígenas, pues del total de enzimas detectadas mediante PICRUST2 (2018 enzimas), 1971 enzimas se detectaron en las muestras de esta población (correspondiente al 98%), mientras que en la población de la CMDX fueron detectadas 1797 (correspondiente al 89%).

## 6.2 Detección de los módulos metabólicos que participan en el eje MIC.

Para el análisis comparativo de la presencia de los módulos, se estableció un valor  $p \leq 0.05$  y un  $FDR \leq 0.1$ .

Con base en las enzimas participantes de cada módulo, se detectaron 44 vías que sintetizan o degradan distintos componentes neuroactivos, es decir, moléculas que tienen el potencial de interactuar con el SNC. Los módulos presentes en ambas poblaciones, así como su descripción se observan en la Tabla 2.

**Tabla 2. Módulos que se encuentran presentes en las muestras.**

Módulo	Descripción	Módulo	Descripción
<b>MGB004</b>	Síntesis de kinurenina	<b>MGB033</b>	Degradación de ácido quinolínico
<b>MGB005</b>	Síntesis de triptófano	<b>MGB034</b>	Síntesis de ácido isovalérico I
<b>MGB006</b>	Síntesis de glutamato I	<b>MGB035</b>	Síntesis de ácido isovalérico II
<b>MGB007</b>	Síntesis de glutamato II	<b>MGB036</b>	Síntesis de S-Adenosilmetionina (SAM)
<b>MGB009</b>	Síntesis de histamina	<b>MGB037</b>	Síntesis de inositol
<b>MGB010</b>	Degradación de histamina	<b>MGB038</b>	Degradación de inositol
<b>MGB015</b>	Síntesis de p-Cresol	<b>MGB039</b>	Degradación de ácido $\gamma$ -Hidroxiбутírico

<b>MGB016</b>	Degradación de p-Cresol	<b>MGB040</b>	Síntesis de menaquinona (vitamina K2) I
<b>MGB018</b>	Degradación de kinurenina	<b>MGB041</b>	Síntesis de menaquinona (vitamina K2) II
<b>MGB019</b>	Degradación de GABA	<b>MGB043</b>	Síntesis de acetato I
<b>MGB020</b>	Síntesis de GABA I	<b>MGB044</b>	Síntesis de acetato II
<b>MGB021</b>	Síntesis de GABA II	<b>MGB045</b>	Síntesis de acetato III
<b>MGB022</b>	Síntesis de GABA III	<b>MGB047</b>	Degradación de acetato
<b>MGB023</b>	Degradación de dopamina	<b>MGB048</b>	Síntesis de propionato I
<b>MGB024</b>	Síntesis de  Dihidroxifenilacético DOPAC	<b>MGB049</b>	Degradación de triptófano
<b>MGB025</b>	Síntesis de óxido nítrico I	<b>MGB050</b>	Degradación de glutamato I
<b>MGB026</b>	Síntesis de óxido nítrico II	<b>MGB051</b>	Degradación de glutamato II
<b>MGB027</b>	Degradación de óxido nítrico I	<b>MGB052</b>	Síntesis de butirato I
<b>MGB028</b>	Degradación de óxido nítrico II	<b>MGB053</b>	Síntesis de butirato II
<b>MGB029</b>	B (proteína chaperona dependiente de ATP)	<b>MGB054</b>	Síntesis de propionato II

<b>MGB031</b>	Degradación de 17 $\beta$ -estradiol	<b>MGB055</b>	Síntesis de propionato III
<b>MGB032</b>	Síntesis de ácido quinolínico	<b>MGB056</b>	Degradación de propionato I

---

*Nota:* Esta tabla muestra los 44 módulos que resultan estar presentes en las muestras utilizadas en este trabajo. En la columna *Módulos* se usa el nombre utilizado en Valles-Colomer et al. (2019) y en la columna *Descripción*, el proceso principal que realiza. Para conocer cuáles de los 56 módulos identificados en Valles-Colomer et al. (2019) estaban presentes, se hizo uso de la aplicación *Gomixer* (versión 1.7.5.0). Los números romanos en los mismos procesos (p.e. Síntesis de GABA I, II y III), indican que dicho proceso se da mediante rutas distintas, sintetizando así el mismo producto, mediante distintas enzimas.

### **6. 3 Diferenciación de los componentes neuroactivos de la MI entre poblaciones.**

Del total de módulos neuroactivos que se obtuvieron (i.e. 44 módulos), cinco se encuentran en la misma proporción (diferencia = 0) tanto en montaña como en ciudad (Degradación de histamina, síntesis y degradación de kinurenina, síntesis de propionato y síntesis de óxido nítrico) (Tabla 3).

**Tabla 3. Módulos sin diferencia entre poblaciones (Indígena-Ciudad).**

Módulo	Descripción	Diferencia	P-value	FDR
MGB048	Síntesis de propionato I	0	0.859	0.902
MGB025	Síntesis de óxido nítrico I	0	0.902	0.902
MGB018	Degradación de kinurenina	0	0.376	0.502
MGB010	Degradación de histamina	0	0.881	0.902
MGB004	Síntesis de kinurenina	0	0.145	0.291

*Nota:* En esta tabla se aprecian los 5 módulos que se encuentran en la misma proporción (diferencia = 0) en ambas poblaciones (Indígena-Ciudad), es decir, sin diferencias significativas. Para obtener los valores, se usó la prueba de suma de rangos de Wilcoxon y posteriormente, los valores *p* fueron ajustados con tasa de falsos descubrimientos (FDR) de Benjamini-Hochberg, mediante la aplicación *Gomixer* (versión 1.7.5.0).

No obstante, 14 módulos muestran una diferencia significativa de sub o sobre representación entre poblaciones. Entre los procesos que se encuentran sobrerrepresentados en la población indígena están la síntesis de propionato y acetato, de S-Adenosilmetionina, la degradación de óxido nítrico, degradación de GABA, etc. Por otro lado, entre los procesos que se encuentran subrepresentados en esta misma comunidad (Me'phaa) se encuentran la degradación de triptófano y de inositol, la síntesis de ácido quinolínico, glutamato, etc. El grado de diferencia de estos módulos, así como su significancia se puede ver en la Tabla 4.

**Tabla 4. Módulos que se encuentran sobre o subrepresentados significativamente en la población indígena.**

Módulo	Descripción	Diferencia	P-value	FDR
MGB056	Propionate degradation I	4.00E-07	p < 0.01	0.047
MGB054	Síntesis de propionato II	4.42E-05	0.016	0.064
MGB043	Síntesis de acetato I	1.09E-04	p < 0.01	4.00E-04
MGB036	Síntesis de S-Adenosilmetionina (SAM)	5.22E-05	p < 0.01	0.039
MGB035	Síntesis de ácido isovalérico II	2.04E-05	0.051	0.162
MGB027	Degradación de óxido nítrico I	1.40E-05	p < 0.01	9.00E-04
MGB024	Síntesis de DOPAC	2.51E-05	0.024	0.090
MGB019	Degradación de GABA	8.28E-06	p < 0.01	0.013
MGB055	Síntesis de propionato III	-5.77E-05	p < 0.01	9.00E-04
MGB049	Degradación de triptófano	-1.37E-05	p < 0.01	0.040
MGB038	Inositol degradation	-1.36E-05	p < 0.01	4.00E-04
MGB032	Síntesis de ácido quinolínico	-1.93E-05	0.051	0.162
MGB015	Síntesis de p-Cresol	-1.03E-04	p < 0.01	0.013
MGB007	Síntesis de glutamato II	-1.43E-04	0.011	0.052

*Nota:* Esta tabla muestra los 14 módulos que resultan con una diferencia significativa ( $p \leq 0.05$ ) en la sobrerrepresentación (números positivos en color amarillo) o subrepresentación (números

negativos en color anaranjado) en las muestras de los niños de la comunidad indígena Me'phaa. Para obtener los valores, se usó la prueba de suma de rangos de Wilcoxon y posteriormente, los valores  $p$  fueron ajustados con tasa de falsos descubrimientos (FDR < 0.1) de Benjamini-Hochberg, mediante la aplicación *Gomixer* (versión 1.7.5.0).

El resto de los módulos también difiere, sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Tabla 5).

**Tabla 5. Módulos presentes en las muestras, cuyas diferencias no son significativas**

Módulo	Descripción	Diferencia	P-value	FDR
MGB053	Síntesis de butirato II	-9.09E-06	0.470	0.609
MGB052	Síntesis de butirato I	-7.84E-06	0.595	0.748
MGB051	Degradación de glutamato II	3.10E-06	0.066	0.182
MGB050	Degradación de glutamato I	-3.94E-06	0.089	0.217
MGB047	Degradación de acetato	4.24E-05	0.320	0.455
MGB045	Síntesis de acetato III	-8.38E-05	0.153	0.293
MGB044	Síntesis de acetato II	4.90E-06	0.838	0.902
MGB041	Síntesis de menaquinona (vitamina K2) II	1.26E-06	0.775	0.897

MGB040	Síntesis de menaquinona (vitamina K2) I	1.46E-05	0.294	0.455
MGB039	Degradación de ácido $\gamma$ -Hidroxibutírico	9.20E-07	0.902	0.902
MGB037	Síntesis de inositol	1.35E-05	0.673	0.800
MGB034	Síntesis de ácido isovalérico I	-1.82E-05	0.111	0.233
MGB033	Degradación de ácido quinolínico	-1.50E-05	0.320	0.455
MGB031	Degradación de 17 $\beta$ -estradiol	-1.45E-05	0.376	0.502
MGB029	ClpB (proteína chaperona dependiente de ATP)	-3.31E-05	0.161	0.295
MGB028	Degradación de óxido nítrico II	2.54E-07	0.270	0.440
MGB026	Síntesis de óxido nítrico II	8.43E-07	0.086	0.217
MGB023	Degradación de dopamina	2.14E-06	0.094	0.218
MGB022	Síntesis de GABA III	-1.18E-05	0.062	0.182
MGB021	Síntesis de GABA II	1.28E-06	0.614	0.751
MGB020	Síntesis de GABA I	1.56E-06	0.105	0.232

MGB016	Degradación de p-Cresol	2.90E-08	0.205	0.362
MGB009	Síntesis de histamina	-2.31E-07	0.902	0.902
MGB006	Síntesis de glutamato I	1.14E-05	0.270	0.440
MGB005	Síntesis de triptófano	-2.20E-05	0.307	0.455

*Nota:* Esta tabla muestra los 25 módulos que se encuentran presentes en las muestras, pero cuyas diferencias no son estadísticamente significativas ( $p \leq 0.05$ ) en la sobrerrepresentación (números positivos) o subrepresentación (números negativos) en las muestras de los niños de la comunidad indígena Me'phaa. Para obtener los valores, se usó la prueba de suma de rangos de Wilcoxon y posteriormente, los valores  $p$  fueron ajustados con tasa de falsos descubrimientos (FDR) de Benjamini-Hochberg, mediante la aplicación *Gomixer* (versión 1.7.5.0).

## 6.4 Diferencias en las abundancias bacterianas con módulos neuroactivos entre poblaciones.

Una vez obtenidos los módulos con una diferencia estadísticamente significativa, se localizaron las bacterias que contienen dichos módulos, con base en la descripción que realizan Valles-Colomer et al. (2019).

### 6.4.1 Análisis Log2 Fold Change para módulos presentes en más de 10 especies de bacterias.

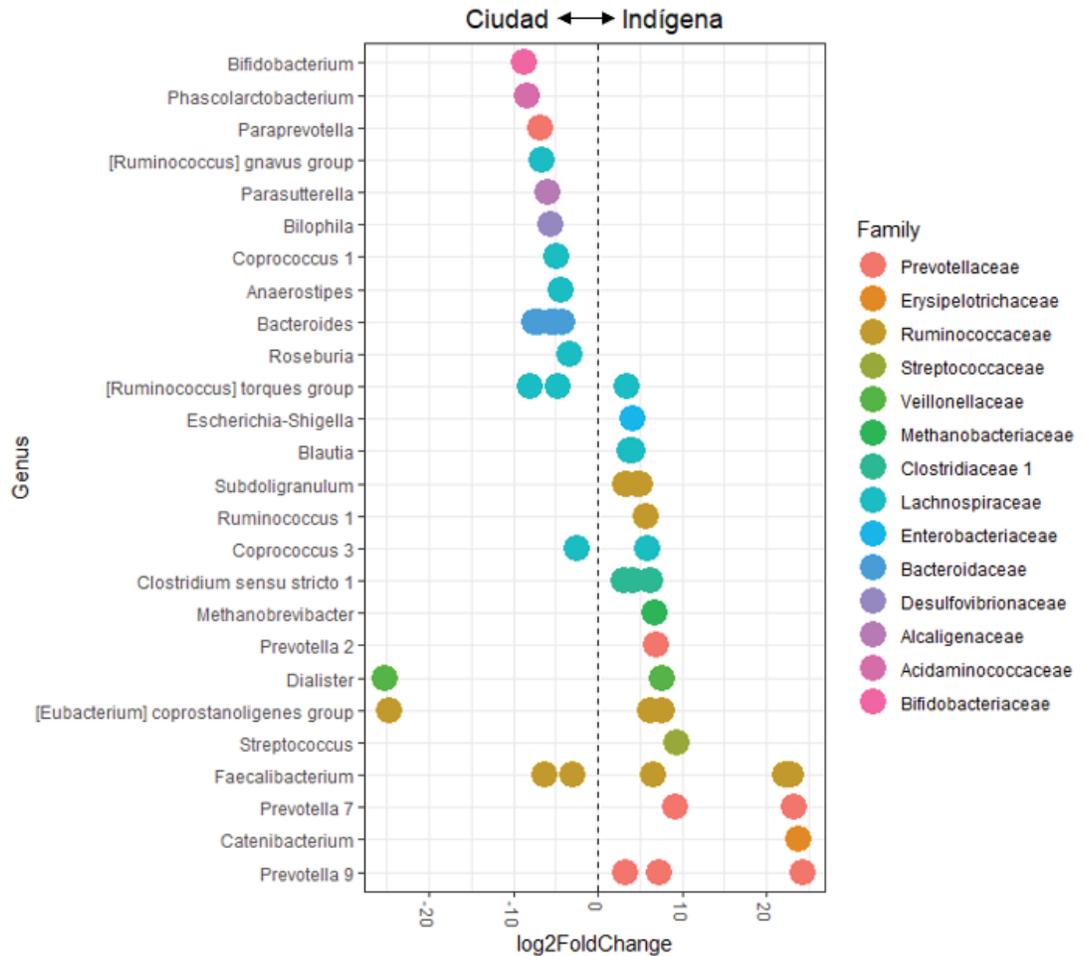
Para el análisis de log2 fold change, se utilizó un total de 846 secuencias de ASVs, correspondientes a los más de 104 géneros que llevan a cabo los procesos de los módulos MGB055 (Síntesis de propionato III), MGB054 (Síntesis de propionato II), MGB043 (Síntesis de acetato I), MGB036

(Síntesis de S-Adenosilmetionina, SAM), MGB032 (Quinolic acid synthesis) y MGB007 (Síntesis de glutamato II). Los cuales, integran a más de 10 bacterias.

Los resultados observados muestran una diferencia significativa en la presencia de 51 secuencias de ASVs, correspondientes a distintos géneros. Se hace evidente, que la presencia de ciertas secuencias de los géneros *Dialister spp.*, *[Eubacterium] coprostanoligenes group*, *Bifidobacterium spp.*, *Faecalibacterium spp.*, *Anaerostipes spp.*, *Bacteroides spp.*, *[Ruminococcus] torques group*, *Bilophila spp.*, *Phascolarctobacterium spp.*, *Coprococcus 3 spp.*, *Parasutterella spp.*, *[Ruminococcus] gnavus group*, *Paraprevotella spp.* y *Roseburia spp.* tienen un aumento significativo en los niños de la CDMX.

Por otro lado, secuencias específicas de los géneros *Prevotella 9*, *Catenibacterium spp.*, *Faecalibacterium spp.*, *Prevotella 7*, *Dialister spp.*, *Blautia spp.*, *Streptococcus spp.*, *[Eubacterium] coprostanoligenes group*, *Methanobrevibacter spp.*, *Clostridium sensu stricto 1*, *Escherichia-Shigella spp.*, *Prevotella 2*, *Ruminococcus torques group*, *Ruminococcus 1*, *Coprococcus 3* y *Subdoligranulum spp.*; aumentan en la población indígena Me'phaa. En cuanto a los géneros *Faecalibacterium spp.* y *Coprococcus 3 spp.* que aumentan significativamente en ambas poblaciones, el aumento probablemente se debe a especies distintas de este género, sin embargo, este análisis no brinda información respecto a este nivel taxonómico.

En la Figura 8 se representa visualmente el cambio en la abundancia de los géneros significativos, tanto para las muestras pertenecientes a la CDMX (< 0), como para las muestras de la población indígena Me'phaa (> 0). Los géneros se encuentran agrupados por familias.



**Figura 8. Log2 fold-change de las bacterias de los módulos MGB055 (Síntesis de propionato III), MGB054 (Síntesis de propionato II), MGB043 (Síntesis de acetato I), MGB036 (Síntesis de S-Adenosilmetionina, SAM), MGB032 (Síntesis de ácido quinolínico) y MGB007 (Síntesis de glutamato II).**

Los ASVs de las bacterias se encuentran agrupados por género y los colores indican a qué familia pertenece dicho género. Los valores de este análisis indican la fuerza con la que aumenta la presencia de cada género en los niños de la CDMX (< 0) y de la comunidad indígena Me'phaa (> 0). Todos los géneros representados en esta figura, son los que resultaron con un aumento significativo en el valor p ajustado (< 0.05), corregido con base en el método FDR (False Discovery Rate).

Los módulos que se encuentran presentes en menos de 10 bacterias son: MGB056 (Degradación de propionato I), MGB049 (Degradación de triptófano), MGB038 (Degradación de inositol), MGB035 (Síntesis de ácido isovalérico II), MGB027 (Degradación de óxido nítrico I), MGB024 (Síntesis de DOPAC), MGB019 (Degradación de GABA) y MGB015 (Síntesis de p-

Cresol). Las bacterias que Valles-Colomer et al. (2019) marcan que contienen estos módulos se encuentran en la Tabla 6:

**Tabla 6. Módulos cuyos procesos los realizan menos de 10 bacterias**

Módulo	Descripción	Bacterias por género
MGB056	Degradación de propionato I	<i>Escherichia spp.</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Ralstonia spp.</i> y <i>Vibrio spp.</i>
MGB049	Degradación de triptófano	<i>Bacillus spp.</i> , <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Corynebacterium spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Escherichia spp.</i> , <i>Fusobacterium spp.</i> , <i>Paenibacillus spp.</i> , <i>Porphyromonas spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Providencia spp.</i> , <i>Shigella spp.</i> y <i>Vibrio spp.</i>
MGB038	Degradación de inositol	<i>Bacillus spp.</i> , <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Bifidobacterium spp.</i> y <i>Lactobacillus spp.</i>
MGB035	Síntesis de ácido isovalérico II	<i>Bacillus spp.</i> , <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Burkholderia spp.</i> , <i>Clostridium spp.</i> , <i>Escherichia spp.</i> , <i>Fusobacterium spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Paenibacillus spp.</i> , <i>Porphyromonas spp.</i> , <i>Prevotella spp.</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> y <i>Veillonella spp.</i>
MGB027	Degradación de óxido nítrico I	<i>Bacillus spp.</i> , <i>Desulfovibrio spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Escherichia spp.</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Ralstonia spp.</i> y <i>Vibrio spp.</i>
MGB024	Síntesis de DOPAC	<i>Enterobacter spp.</i> , <i>Escherichia spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> y <i>Pseudomonas spp.</i>
MGB019	Degradación de GABA	<i>Escherichia spp.</i> , <i>Flavonifractor spp.</i> y <i>Pseudomonas spp.</i>

*Nota:* En esta tabla se aprecian 8 módulos que son realizados en menos de 10 géneros de bacterias.

#### 6.4.2 Análisis de Modelos Lineales para módulos presentes en menos de 10 especies de bacterias

El ajuste del modelo (estadístico F;  $p < 0.05$ ), la evaluación de los residuales mediante la prueba Breusch-Pagan y el porcentaje que explica el modelo ( $R^2$  ajustada) de cada modelo, se puede observar en el Anexo.

La siguiente tabla (Tabla 7) muestra un resumen de todos los géneros bacterianos que fueron analizados mediante los modelos lineales generales, así como su tipo de relación y significancia respecto a la población indígena.

**Tabla 7. Géneros analizados mediante modelos lineales generales con su relación y significancia respecto a la población indígena**

Género	Relación respecto a población indígena	Valor de p
<i>Bacteroides spp.</i>	-3.7190	$p < 0.01$
<i>Bifidobacterium spp.</i>	-2.8070	$p < 0.01$
<i>Clostridium spp.</i>	2.0378	$p < 0.01$
<i>Fusobacterium spp.</i>	0.10494	0.370

<i>Lactobacillus spp.</i>	0.3951	0.536
<i>Escherichia spp.</i>	1.4679	0.047
<i>Flavonifractor spp.</i>	-0.8089	p < 0.01
<i>Pseudomonas spp.</i>	0.05511	0.441
<i>Enterobacter spp.</i>	0.25168	0.632
<i>Bacillus spp.</i>	-0.13174	0.071
<i>Desulfovibrio spp.</i>	-0.43254	0.052
<i>Enterococcus spp.</i>	1.1621	0.034
<i>Porphyromonas spp.</i>	-0.1864	0.130
<i>Prevotella spp.</i>	2.8696	p < 0.01
<i>Veillonella spp.</i>	-1.2405	0.028
<i>Corynebacterium spp.</i>	0.11837	0.275

---

*Nota:* Esta tabla resume los resultados obtenidos en los modelos lineales, respecto a la población indígena. En las columnas se observa el tipo de relación (positiva o negativa) y su valor p.

#### 6.4.2.1 Bacteroides spp.

Los coeficientes obtenidos del modelo lineal para la presencia del género *Bacteroides spp.* en función del sexo y la población (*Bacteroides spp.* ~ sexo

+ población) muestran que las diferencias en la abundancia de *Bacteroides spp.* son significativas entre poblaciones (Anexo). Para ver la representación visual de los resultados, véase la Figura 9.

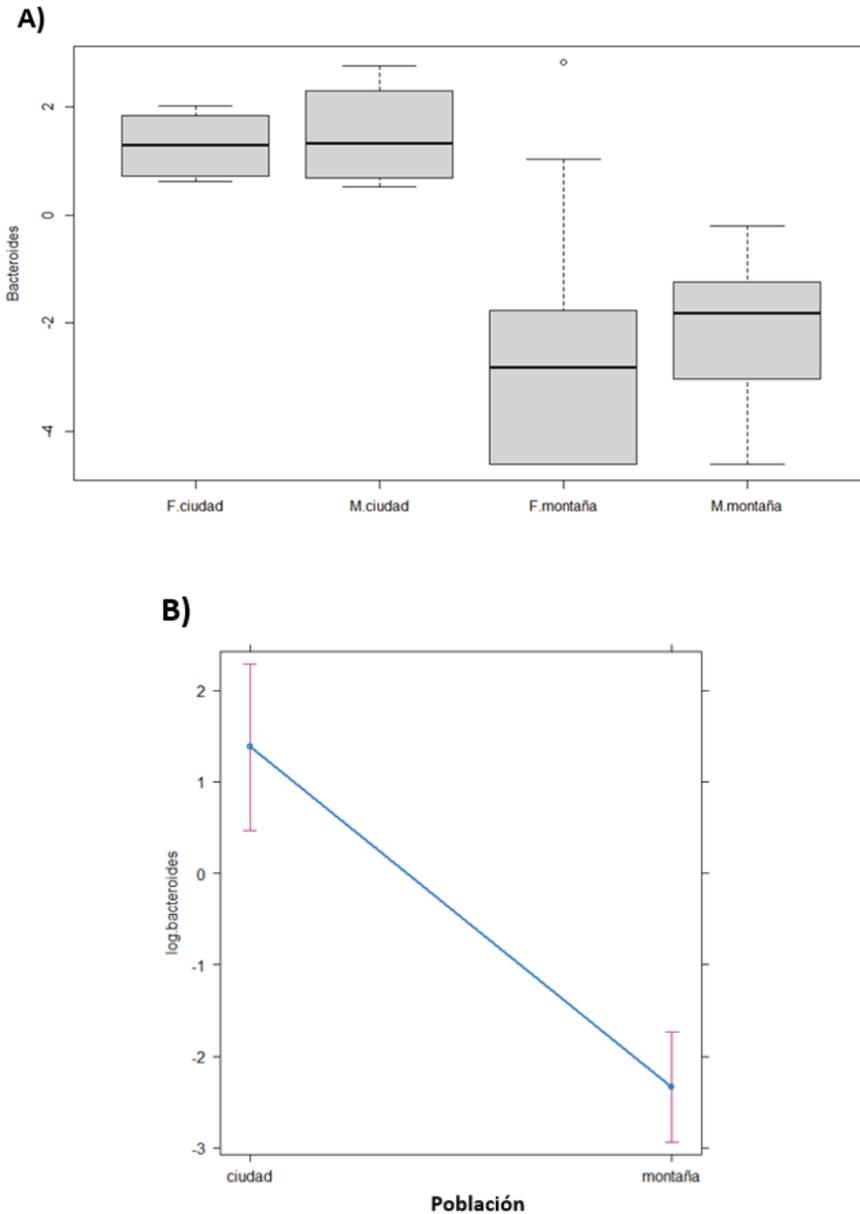
El hecho de ser perteneciente a la comunidad Me'phaa disminuye la abundancia de *Bacteroides spp.* -3.72 (t= -6.86, p= 3.31-e08) respecto al intercepto (B0= 1.23, t= 2.60, p= 0.01).

Las bacterias del género *Bacteroides spp.*, son capaces de llevar a cabo todos los procesos de los módulos MGB015 (*Síntesis de p-Cresol*), MGB035 (*Síntesis de ácido isovalérico II*), MGB038 (*Degradación de inositol*) y MGB049 (*Degradación de triptófano*).

#### **6.4.2.2 Bifidobacterium spp.**

Para este género, las diferencias igual resultan significativas entre poblaciones, evidenciando una disminución de *Bifidobacterium spp.* en la población indígena (B= -2.80, t= -4.25, p= 0.00) con respecto al intercepto (B0= 0.89, t= 1.54, p= 0.13) (Anexo). Para ver la representación visual de los resultados, véase la Figura 10.

Los módulos reportados en las bacterias del género *Bifidobacterium spp.* son MGB015 (*Síntesis de p-Cresol*) y MGB038 (*Degradación de inositol*).



**Figura 9. Presencia del género *Bacteroides* spp.**

Las diferencias en la presencia de *Bacteroides* spp. son estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) entre poblaciones, pero no en la variable 'sexo'. Los niños pertenecientes a la comunidad indígena Me'phaa muestran una disminución de -3.72 ( $t = -6.86$ ,  $p = 3.31e-08$ ). **A)** Representación de la presencia de *Bacteroides* spp. respecto a población (Ciudad-Montaña) y sexo (Femenino-Masculino). Las medianas difieren poco entre sexos de la misma población, no así entre una población y otra. **B)** Representación gráfica de los coeficientes obtenidos en el modelo lineal (*Bacteroides* spp. ~ sexo + población) para la variable 'población' y sus intervalos de confianza.

#### **6.4.2.3 Clostridium spp.**

Los coeficientes obtenidos muestran una diferencia significativa entre poblaciones. La abundancia de este género aumenta en la comunidad Me'phaa (B= 2.04, t= 4.47, p= 6.55 e-05) con respecto al intercepto (B0= -1.71, t= -43, p= 0.00) (Anexo). Para ver la representación visual de los resultados, véase la Figura 11.

El módulo que se lleva a cabo en bacterias del género *Clostridium spp.* es el módulo MGB035 (*Síntesis de ácido isovalérico II*).

#### **6.4.2.4 Fusobacterium spp.**

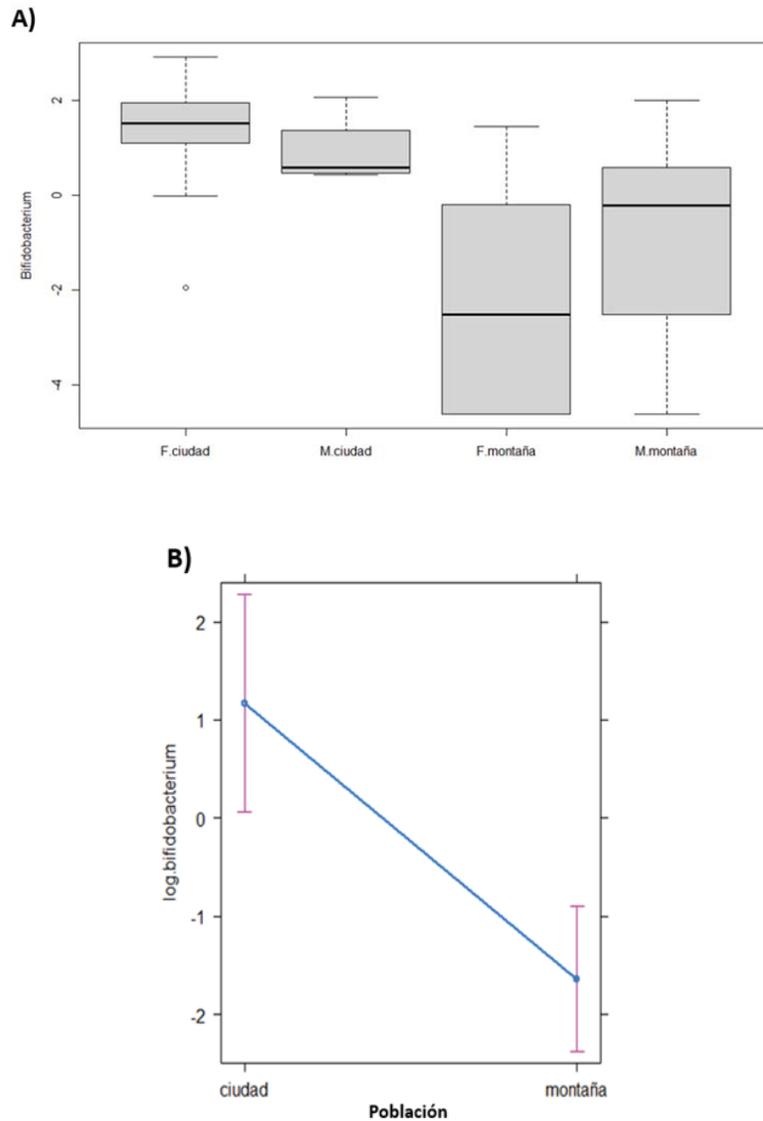
Los coeficientes del modelo no muestran algún tipo de diferencia significativa entre población o sexo (Anexo).

Los módulos cuyos procesos se llevan a cabo por bacterias del género *Fusobacterium spp.* son: MGB049 (*Degradación de triptófano*), MGB035 (*Síntesis de ácido isovalérico II*) y MGB015 (*Síntesis de p-Cresol*).

#### **6.4.2.5 Lactobacillus spp.**

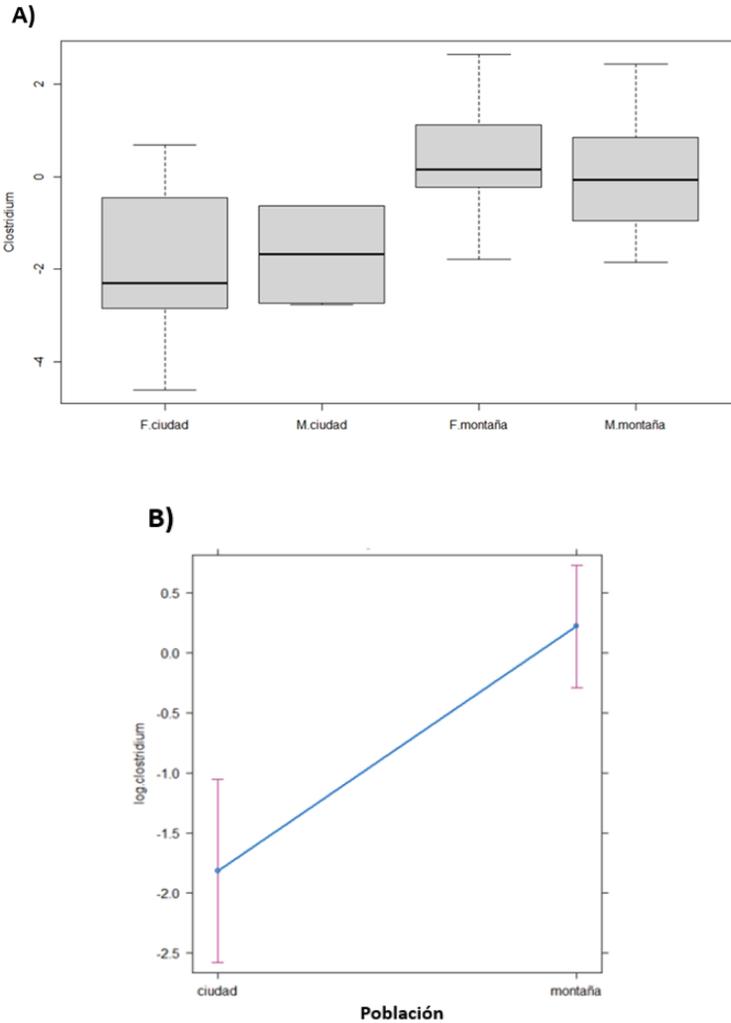
La abundancia de *Lactobacillus spp.* no muestra diferencia entre poblaciones o entre sexos (Anexo).

El módulo que se lleva a cabo en bacterias de este género es el módulo MGB015, el cual participa en la síntesis de p-Cresol.



**Figura 10. Presencia del género *Bifidobacterium* spp.**

Las diferencias en la presencia de *Bifidobacterium* spp. son estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) entre poblaciones, pero no en la variable 'sexo'. Los niños pertenecientes a la comunidad indígena Me'phaa muestran una disminución de -2.81 ( $t = -4.25$ ,  $p = 0.00$ ). **A)** Representación de la presencia de *Bifidobacterium* spp. respecto a población (Ciudad-Montaña) y sexo (Femenino-Masculino). **B)** Representación gráfica de los coeficientes obtenidos en el modelo lineal (*Bifidobacterium* spp. ~ sexo + población) para la variable 'población' y sus intervalos de confianza.



**Figura 11. Presencia del género Clostridium spp.**

Las diferencias en la presencia de *Clostridium* spp. son estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) sólo entre poblaciones. Los niños pertenecientes a la comunidad indígena Me'phaa muestran un aumento de 2.04 ( $t = 4.47$ ,  $p = 6.55e-05$ ). **A)** Representación de la presencia de *Clostridium* spp. respecto a población (Ciudad-Montaña) y sexo (Femenino-Masculino), evidenciando la marcada diferencia en las medianas de cada población. **B)** Representación gráfica de los coeficientes obtenidos en el modelo lineal (*Clostridium* spp. ~ sexo + población) para la variable 'población' y sus intervalos de confianza.

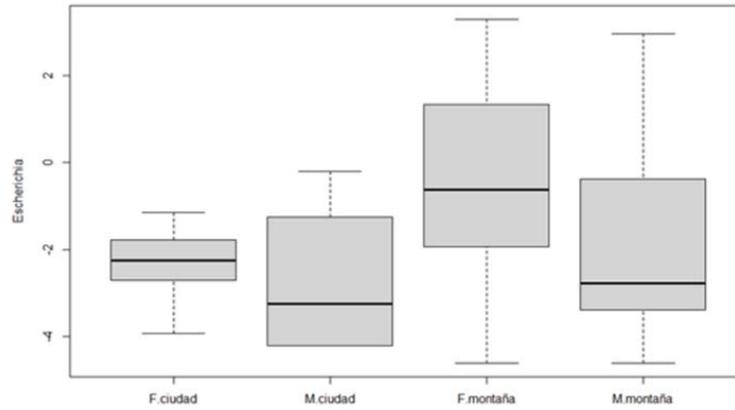
#### 6.4.2.6 *Escherichia spp.*

En el artículo de Valles-Colomer et al. (2019), los géneros *Escherichia spp.* y *Shigella spp.* se consideran dos géneros diferentes. Sin embargo, debido al gran parecido entre ambos, para este modelo lineal se emplearon las secuencias que, en nuestros datos están clasificadas como el género *Escherichia-Shigella spp.*

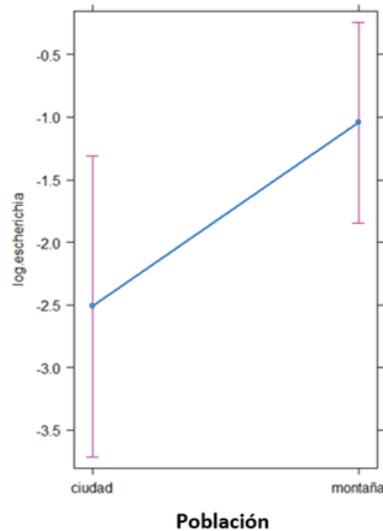
Las diferencias significativas observadas en este género son respecto a la población de igual forma. Tanto los niños como las niñas de comunidad Me'phaa tienen un aumento de *Escherichia spp.* del 1.47 ( $t= 2.04$ ,  $p= 0.05$ ) con respecto al intercepto ( $B_0= -2.04$ ,  $p= 0.00$ ) (Anexo). Para ver la representación visual de los resultados, véase la Figura 12.

Las bacterias de este género son capaces de participar en la degradación de propionato I (MGB056), degradación de triptófano (MGB049), síntesis de ácido isovalérico II (MGB035), degradación de óxido nítrico I (MGB027), síntesis de DOPAC (MGB024) y en la degradación de GABA (MGB019).

**A)**



**B)**



**Figura 12. Presencia del género *Escherichia* spp.**

Las diferencias en la presencia de *Escherichia* son estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) sólo entre poblaciones. Los niños pertenecientes a la comunidad indígena Me'phaa muestran un aumento de 1.47 ( $t= 2.04$ ,  $p= 0.05$ ). **A)** Representación de la presencia de *Escherichia* respecto a población (Ciudad-Montaña) y sexo (Femenino-Masculino). **B)** Representación gráfica de los coeficientes obtenidos en el modelo lineal (*Escherichia* ~ sexo + población) para la variable 'población' y sus intervalos de confianza.

#### **6.4.2.7 Flavonifractor spp.**

La abundancia del género *Flavonifractor spp.* es diferente significativamente entre poblaciones. A pesar de que la disminución de este género en la comunidad indígena parece ser pequeña (-0.81) esta resulta estadísticamente significativa ( $t = -3.19$ ,  $p = 0.00$ ), con respecto al intercepto, que representa a las niñas de la CDMX ( $B_0 = -3.68$ ,  $t = -16.60$ ,  $p = < 2e-16$ ) (Anexo). Para ver la representación visual de los resultados, véase la Figura 13.

Este género bacteriano es capaz de participar en la degradación de GABA, es decir, llevar a cabo los procesos del módulo MGB019.

#### **6.4.2.8 Pseudomonas spp.**

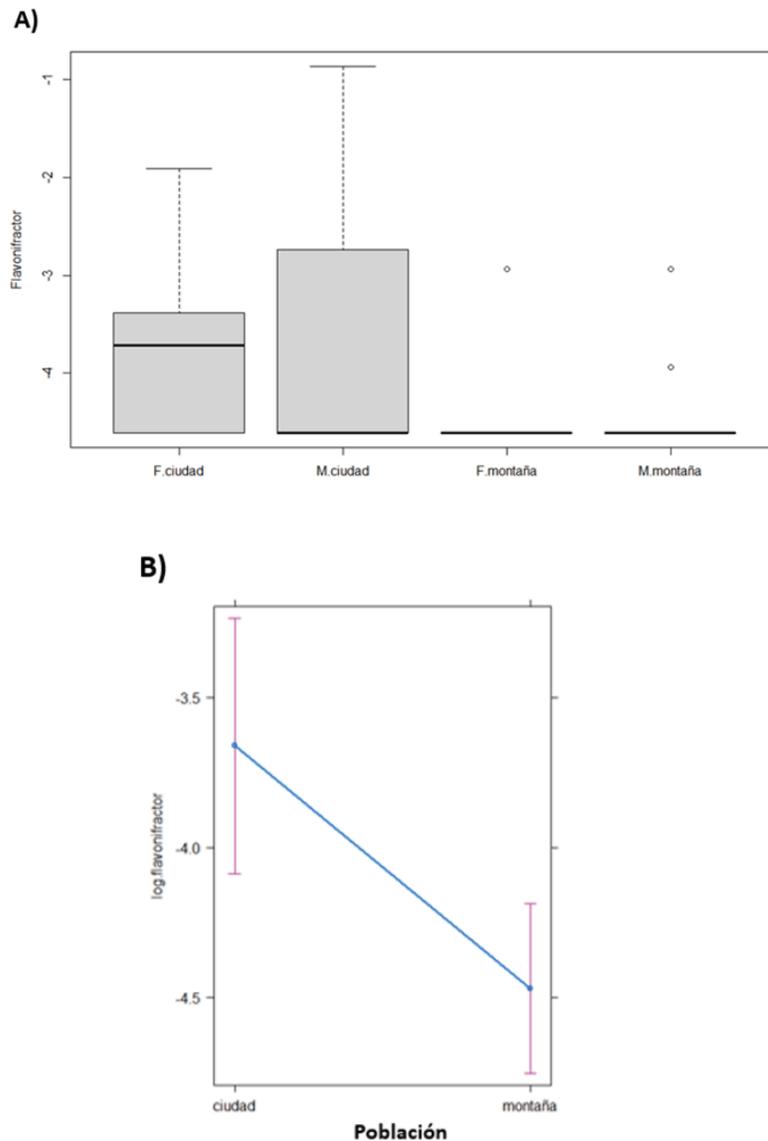
La presencia del género *Pseudomonas spp.* no es estadísticamente significativo respecto a alguna de nuestras variables (sexo, población) (Anexo).

El género *Pseudomonas spp.* es capaz de llevar a cabo los procesos para la degradación de propionato I (MGB056), la síntesis de ácido isovalérico II (MGB035), la degradación de óxido nítrico I (MGB027), síntesis de DOPAC (MGB024) y la degradación de GABA (MGB019).

#### **6.4.2.9 Enterobacter spp.**

Este género no muestra diferencias significativas en ninguna de las variables (sexo, población) (Anexo).

Las bacterias de este género tienen la capacidad de llevar a cabo los procesos del módulo MFB024 (Síntesis de DOPAC).



**Figura 13. Presencia del género *Flavonifractor* spp.**

Las diferencias en la presencia de *Flavonifractor* spp. son estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) sólo entre poblaciones. Los niños pertenecientes a la comunidad indígena Me'phaa muestran una disminución de  $-0.809$  ( $t = -3.19$ ,  $p = 0.00$ ). **A)** Representación de la presencia de *Flavonifractor* spp. respecto a población (Ciudad-Montaña) y sexo (Femenino-Masculino). Esta marcada diferencia se debe a que se observó la presencia de este género sólo en tres muestras pertenecientes a la población indígena. **B)** Representación gráfica de los coeficientes obtenidos en el modelo lineal (*Flavonifractor* spp.  $\sim$  sexo + población) para la variable 'población' y sus intervalos de confianza.

#### **6.4.2.10 Bacillus spp.**

Las diferencias en la presencia del género *Bacillus spp.* son pequeñas y no son significativas (Anexo).

Este género es capaz de llevar a cabo los procesos para la degradación de triptófano (MGB049), la degradación de inositol (MGB038), la síntesis de ácido isovalérico II (MGB035) y la degradación de óxido nítrico (MGB027).

#### **6.4.2.11 Desulfovibrio spp.**

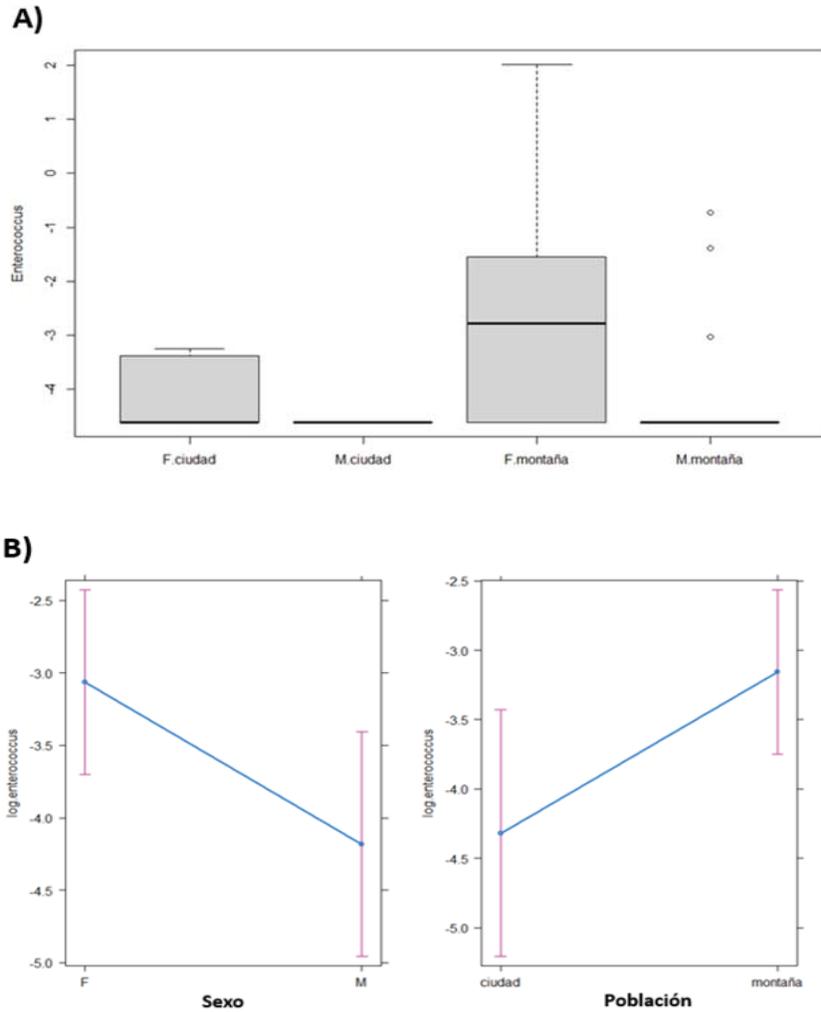
Las diferencias que existen en este género no son significativas (Anexo).

Este género lleva a cabo los procesos del módulo MGB027 (Degradación de óxido nítrico I).

#### **6.4.2.12 Enterococcus spp.**

Este género muestra diferencias significativas tanto en sexo como en población. Los niños, independientemente de la población a la que pertenezcan, tienen una disminución de *Enterococcus spp.* de -1.12 ( $t=-2.24$ ,  $p= 0.03$ ) con respecto al intercepto ( $B_0= -3.87$ ,  $t= -8.36$ ,  $p= 3.16e-10$ ). Por otro lado, el ser perteneciente a la población indígena Me'phaa implica un aumento de *Enterococcus spp.* de 1.16 ( $t= 2.19$ ,  $p= 0.03$ ) con respecto al intercepto (Anexo). Para ver la representación visual de los resultados, véase la Figura 14.

Este módulo lleva a cabo los procesos necesarios para la degradación de óxido nítrico I (MGB027).



**Figura 14. Presencia del género *Enterococcus* spp.**

Las diferencias en la presencia de *Enterococcus* spp. son estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) tanto entre poblaciones y sexos. Todos los niños, sin importar la población a la que pertenecen, muestran una disminución de  $-1.12$  ( $t = -2.24$ ,  $p = 0.03$ ). Por su parte, la comunidad indígena Me'phaa muestran un aumento de  $1.16$  ( $t = 2.19$ ,  $p = 0.03$ ). **A)** Representación de la presencia de *Enterococcus* spp. respecto a población (Ciudad-Montaña) y sexo (Femenino-Masculino) **B)** Representación gráfica de los coeficientes obtenidos en el modelo lineal (*Enterococcus* spp.  $\sim$  sexo + población) para las dos variables utilizadas en el modelo (sexo y población) y sus intervalos de confianza.

#### 6.4.2.13 *Porphyromonas spp.*

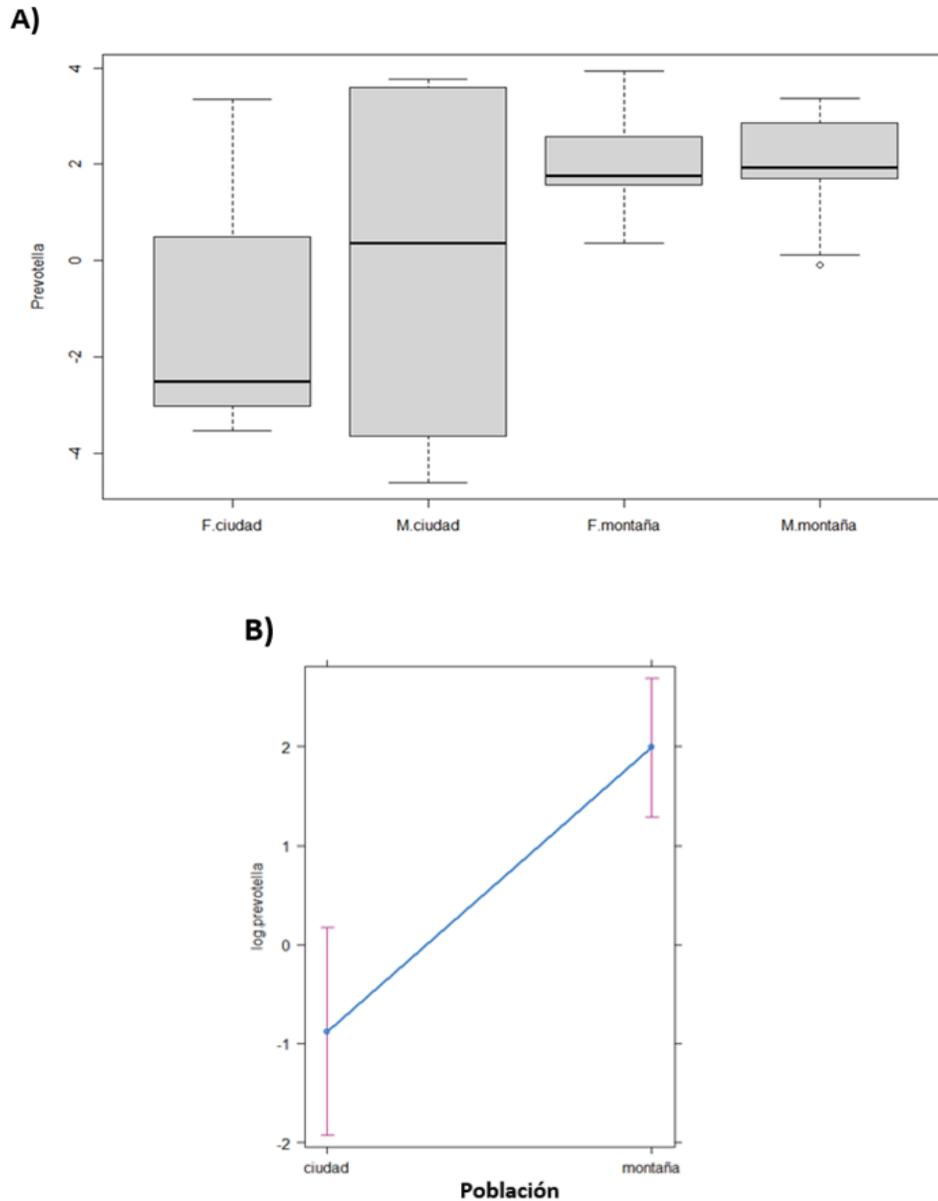
Existe una disminución en los niños de ambas poblaciones ( $B = -0.02$ ,  $t = -0.26$ ,  $p = 0.80$ ) y en la población indígena ( $B = -0.19$ ,  $t = -1.55$ ,  $p = 0.13$ ), sin embargo, estas diferencias no resultan ser estadísticamente significativas (Anexo).

Las bacterias de este género participan en la degradación de triptófano (MGB049) y en la síntesis de ácido isovalérico I (MGB035).

#### 6.4.2.14 *Prevotella spp.*

El género *Prevotella spp.*, muestra diferencias que son significativas entre poblaciones. Los niños y niñas pertenecientes a la población indígena Me'phaa tienen un aumento en la presencia de *Prevotella spp.* de 2.87 ( $t = 4.58$ ,  $p = 4.6 \times 10^{-5}$ ) con respecto al intercepto ( $B_0 = -1.01$ ,  $t = -1.84$ ,  $p = 0.07$ ) (Anexo). Para ver la representación visual de los resultados, véase la Figura 15.

El género *Prevotella spp.* lleva a cabo los procesos del módulo MGB035 (Síntesis de ácido isovalérico II).



**Figura 15. Presencia del género *Prevotella* spp.**

Las diferencias en la presencia de *Prevotella* spp. son estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) sólo entre poblaciones. Los niños pertenecientes a la comunidad indígena Me'phaa muestran un aumento de 2.8696 ( $t = 4.58$ ,  $p = 4.6e-05$ ). **A)** Representación de la presencia de *Prevotella* spp. respecto a población (Ciudad-Montaña) y sexo (Femenino-Masculino). En las muestras de la CDMX, el género *Prevotella* spp. tiene una mayor dispersión, sin embargo, en la Población Me'phaa las muestras se agrupan en valores más altos y tienen menor dispersión. **B)** Representación gráfica de los coeficientes obtenidos en el modelo lineal (*Prevotella* spp.  $\sim$  sexo + población) para la variable 'población' y sus intervalos de confianza.

#### **6.4.2.15 Veillonella spp.**

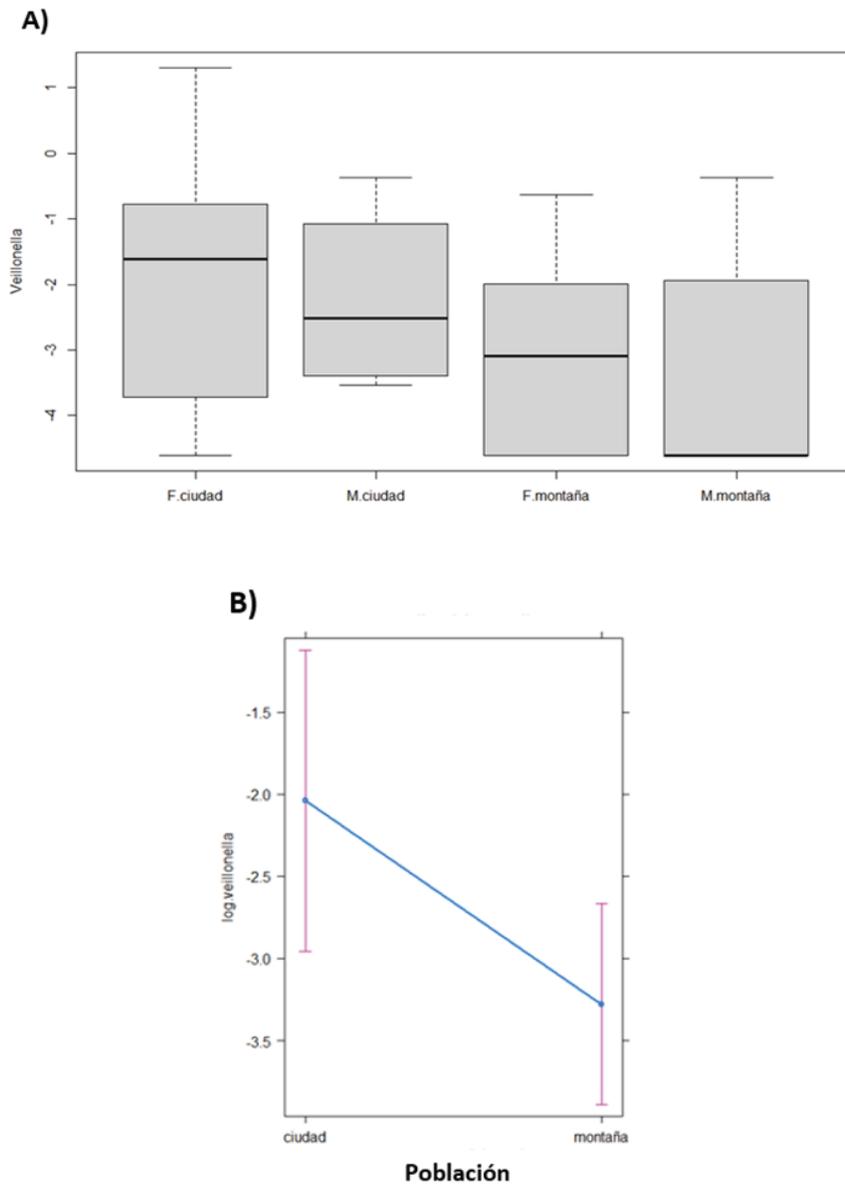
La presencia de *Veillonella spp.* tiene una disminución significativa en los niños pertenecientes a la población indígena Me'phaa de -1.2405 ( $t = -2.27$ ,  $p = 0.03$ ) con respecto al intercepto ( $B_0 = -1.95$ ,  $t = -4.08$ ,  $p = 0.00$ ). Las diferencias según el sexo no son significativas (Anexo). Para ver la representación visual de los resultados, véase la Figura 16.

El único módulo cuyos procesos se llevan a cabo en bacterias de este género es MGB035 (Síntesis de ácido isovalérico II).

#### **6.4.2.16 Corynebacterium spp.**

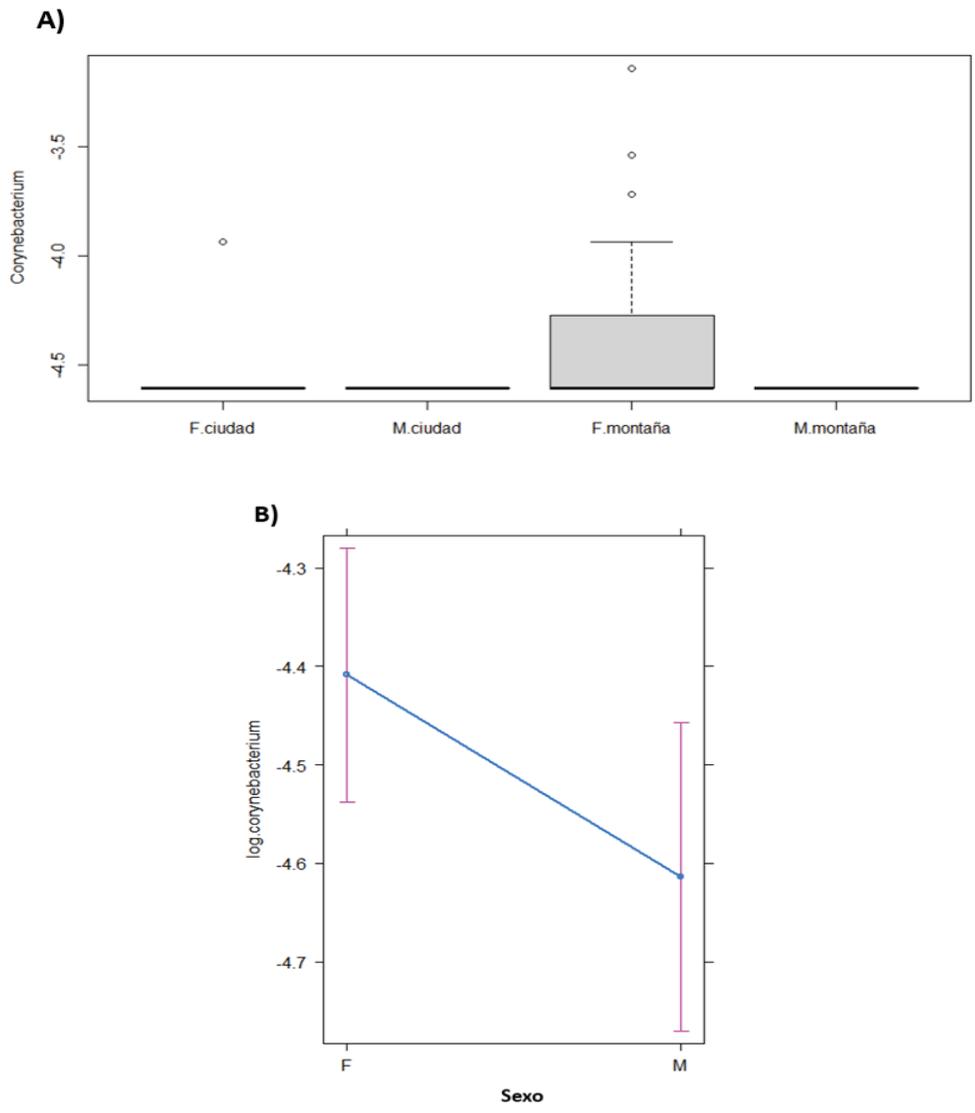
Este género muestra, en la variable sexo, una diferencia significativa. Para todos los niños, sin importar a qué población pertenecen, se observa una disminución en el género *Corynebacterium spp.* de -0.21 ( $t = -2.03$ ,  $p = 0.05$ ). Por otro lado, la población montaña también muestra una diferencia, sin embargo, esta no es significativa (Anexo). Para ver la representación visual de los resultados, véase la Figura 17.

Este género lleva a cabo los procesos de degradación de triptófano (MGB049) y degradación de inositol (MGB038).



**Figura 16. Presencia del género *Veillonella* spp.**

Las diferencias en la presencia de *Veillonella* spp. son estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) sólo entre poblaciones. Los niños pertenecientes a la comunidad indígena Me'phaa muestran una disminución de -1.24 ( $t= 0.55$ ,  $p=0.03$ ). **A)** Representación de la presencia de *Veillonella* spp. respecto a población (Ciudad-Montaña) y sexo (Femenino-Masculino). **B)** Representación gráfica de los coeficientes obtenidos en el modelo lineal (*Veillonella* spp. ~ sexo + población) para la variable 'población' y sus intervalos de confianza.



**Figura 17. Presencia del género *Corynebacterium* spp.**

Las diferencias en la presencia de *Corynebacterium* spp. son estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) sólo entre sexos. El sexo masculino, independientemente de la población a la que pertenezca cada individuo, tiene una disminución de -0.21 ( $t = -2.03$ ,  $p = 0.05$ ). **A)** Representación de la presencia de *Corynebacterium* spp. respecto a población (Ciudad-Montaña) y sexo (Femenino-Masculino). **B)** Representación gráfica de los coeficientes obtenidos en el modelo lineal ( $Corynebacterium \sim \text{sexo} + \text{población}$ ) para la variable 'sexo' y sus intervalos de confianza.

#### 6.4.2.17 Géneros no presentes en las muestras

Los géneros cuya presencia se encontró ser totalmente nula en ambas poblaciones y los módulos en los que participan según Valles-Colomer et al. (2019) son: *Ralstonia spp.* (MGB056, MGB043, MGB036, MGB032, MGB027, MGB007), *Vibrio spp.* (MGB056, MGB049, MGB043, MGB036, MGB032, MGB027, MGB007), *Burkholderia spp.* (MGB043, MGB036, MGB035, MGB032, MGB007), *Klebsiella spp.* (MGB043, MGB036, MGB035, MGB032, MGB024, MGB007), *Paenibacillus spp.* (MGB049, MGB043, MGB036, MGB035, MGB032, MGB007), *Proteus spp.* (MGB049, MGB043, MGB036, MGB032, MGB024, MGB007) y *Providencia spp.* (MGB049, MGB043, MGB036, MGB032, MGB007).

## DISCUSIÓN

El presente trabajo sugiere que las diferencias en la composición de la MI entre niños pertenecientes a la comunidad indígena Me'phaa y niños de la Ciudad de México (Sánchez-Quinto et al., 2020); traen consigo también diferencias en cuanto a la funcionalidad de la MI sobre el eje MIC, reflejado en los procesos que se realizan para la síntesis o degradación de metabolitos neuroactivos. Previamente, diversas investigaciones habían reportados cambios en la MI debido al estilo de vida, principalmente en poblaciones adultas. Sin embargo, los cambios reportados en esta tesis demuestran que las diferencias en la composición de la MI debido al estilo de vida, se hacen evidentes aún desde la infancia, etapa de gran importancia tanto para el desarrollo y maduración del SNC, como de la MI. Cambios que, además, desde el punto de vista neurobiológico suponen variaciones en ciertos procesos fisiológicos y bioquímicos que tienen lugar en el cerebro, así como en la maduración y desarrollo del mismo, que se verá reflejado en la conducta de los individuos, si bien no necesariamente a edades tempranas, sí a

edades más avanzadas (Arrieta et al., 2014; Borre et al., 2014). Por ejemplo, a la fecha, existen muy pocos estudios que hayan comparado la morbilidad de algún padecimiento del Sistema nervioso entre poblaciones occidentales y aquellas consideradas “tradicionales”. La tabla 8, enlista estas pocas investigaciones y/o revisiones sobre la presencia en adultos de enfermedades del SNC en estas poblaciones “tradicionales” de diferentes partes del mundo, en las cuales se ha detectado una diferencia en la composición de la MI. A pesar de estos reportes en poblaciones “tradicionales”, las enfermedades crónicas no infecciosas asociadas al SNC en poblaciones occidentales son uno de los grupos de padecimientos con mayor aumento en los últimos años (Curtis et al., 2010; Hoy et al., 2010). Por ejemplo, poblaciones indígenas en Australia, Canadá y en EE.UU. muestran niveles muy elevados de artritis inflamatoria y reportan mayores tasas de discapacidad y mortalidad en comparación con poblaciones no indígenas (Umaefulam et al., 2022).

**Tabla 8. Enfermedades del SNC reportadas en poblaciones “tradicionales”.**

Enfermedad	Referencia	Resultados
<b>Demencia y demencia de tipo Alzheimer</b>	1. de Souza-Talarico, J. N., de Carvalho, A. P., Brucki, S., Nitrini, R., & Ferretti-Rebustini, R. E. D. (2016). Dementia and cognitive impairment prevalence and associated factors in indigenous populations. <i>Alzheimer Disease &amp; Associated Disorders</i> , 30(3), 281-287.	1. La prevalencia de demencia en poblaciones indígenas entre los 45 y 94 años de edad es del 0.5% y del 26.8% para mayores de 60 años.
	2. Flicker, L., & Holdsworth, K. (2014). <i>Aboriginal and Torres Strait islander people and dementia: a review of the research</i> . Alzheimer’s Australia.	2. Mayor prevalencia de demencia en aborígenes australianos en comparación con la población local de Australia.
	3. Galasko, D., Salmon, D., Gamst, A., Olichney, J., Thal, L. J., Silbert, L., ... & Borenstein, A. R. (2007). Prevalence of dementia in Chamorros on Guam:	

	relationship to age, gender, education, and APOE. <i>Neurology</i> , 68(21), 1772-1781.	<p>3. La prevalencia de demencia en mayores de 60 años, en la comunidad indígena de Guam, es relativamente alta.</p> <p>4. Aborígenes australianos se enfrentan a mayores niveles de demencia, en especial la demencia de tipo Alzheimer, a edades más tempranas.</p>
<b>Deterioro cognitivo</b>	1. de Souza-Talarico, J. N., de Carvalho, A. P., Brucki, S., Nitrini, R., & Ferretti-Rebustini, R. E. D. (2016). Dementia and cognitive impairment prevalence and associated factors in indigenous populations. <i>Alzheimer Disease &amp; Associated Disorders</i> , 30(3), 281-287.	1. La prevalencia de deterioro cognitivo varía del 4.4% al 17.7% en poblaciones indígenas.
<b>Ansiedad</b>	1. Faruk, M. O., Nijhum, R. P., Khatun, M. N., & Powell, G. E. (2021). Anxiety and depression in two indigenous communities in Bangladesh. <i>Global Mental Health</i> , 8.	1. Puntuaciones elevadas de ansiedad en el 59.2% de los participantes, en las comunidades indígenas de Marma y Chakma.
<b>Depresión y angustia</b>	<p>1. Faruk, M. O., Nijhum, R. P., Khatun, M. N., &amp; Powell, G. E. (2021). Anxiety and depression in two indigenous communities in Bangladesh. <i>Global Mental Health</i>, 8.</p> <p>2. McNamara, B. J., Banks, E., Gubhaju, L., Joshy, G., Williamson, A., Raphael, B., &amp; Eades, S. (2018). Factors relating to high psychological distress in Indigenous Australians and their contribution to Indigenous–non-Indigenous disparities. <i>Australian and New Zealand journal of public health</i>, 42(2), 145-152.</p>	<p>1. Puntuaciones elevadas de depresión en el 58.8% de los participantes, en las comunidades indígenas de Marma y Chakma.</p> <p>2. Ser fumador, tener un peso alto o bajo, tener menos de la ingesta recomendada de frutas y verduras y menos tiempo de actividad física del recomendado, dormir menos de cinco horas o</p>

- 
- |   |  |
|---|--|
| <p>3. Brown, A., Scales, U., Beever, W., Rickards, B., Rowley, K., &amp; O'Dea, K. (2012). Exploring the expression of depression and distress in aboriginal men in central Australia: a qualitative study. <i>BMC psychiatry</i>, 12(1), 1-13.</p> <p>4. Bellamy, S. and Hardy, C. (2015). <i>Understanding Depression in Aboriginal COMMUNITIES AND Families</i>. Prince George, BC: National Collaborating Centre for Aboriginal Health.</p> | <p>más de 11, son factores asociados con la mayor prevalencia de angustia en australianos indígenas y no indígenas.</p> <p>3. Se detectaron síntomas y conductas extremas, características de la depresión, en la comunidad indígena australiana.</p> <p>4. En comparación con la población en general, la prevalencia de depresión en personas indígenas es mayor tanto para hombres como para mujeres.</p> |
|---|--|
- 

*Nota: En esta tabla se enlistan enfermedades del SNC que se han reportado en poblaciones indígenas y los resultados principales de dichas investigaciones.*

Una propuesta que puede explicar el aumento en estos padecimientos es la MI, ya que un cambio en los estilos de vida hace suponer una alteración en la MI y por ende, alteraciones en los servicios ecosistémicos que esta le brinda a su hospedero. Por ejemplo, en este proyecto encontramos una mayor riqueza de enzimas bacterianas intestinales en la población indígena Me'phaa, reforzando el hallazgo de diferencias en la predicción de la funcionalidad metabólica de la MI.

Las 2018 enzimas intestinales detectadas cuentan con una clasificación enzimática, sin embargo, muchas de ellas no tienen participación exclusiva en una sola ruta metabólica. Para fines de este trabajo, el enfoque se dirigió sólo a aquellas enzimas intestinales que participan en procesos de síntesis o degradación de componentes neuroactivos, que participan en la

comunicación del eje MIC. La mayor cantidad de enzimas producidas por bacterias intestinales supone una mayor disponibilidad de estas para llevar a cabo los procesos de los módulos que tienen como finalidad sintetizar o degradar componentes capaces de interactuar con el SNC a través del eje MIC.

Derivado de los resultados obtenidos en esta tesis, se reporta que, de los 56 módulos que Valles-Colomer et al. (2019) describe como procesos que llevan a la síntesis o degradación de componentes neuroactivos, son 44 los que se encuentran en las muestras de niños mexicanos, de los cuales, 14 se encuentran sobre o subrepresentados de manera significativa en los niños indígenas. Cada uno de estos módulos tiene una función distinta, es decir, tienen como resultado la síntesis o degradación de distintos componentes capaces de atravesar la barrera epitelial del intestino y la barrera hematoencefálica. Teniendo un rol activo en distintos procesos del desarrollo cerebral, así como en la fisiología, psicología y conducta de los individuos (Valles-Colomer et al., 2019).

En el caso de los módulos MGB056 (degradación de propionato I), MGB055 (síntesis de propionato III), MGB054 (síntesis de propionato II), MGB043 (síntesis de acetato I) y MGB035 (síntesis de ácido isovalérico II), todos están relacionados con la síntesis o degradación de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), especialmente con dos de mayor abundancia en el ser humano (acetato y propionato) (Gibson et al., 1995; Cook et al., 1998; Topping and Clifton, 2001; Ríos-Covián et al., 2016; Pagliai et al., 2019).

La sobrerrepresentación del módulo MGB056, encargado de la degradación de propionato, se debe principalmente al aumento de *Escherichia spp.* en la población indígena, género que también participa en la síntesis de acetato. Este resultado no hace suponer que haya una disminución en la producción de AGCC en la población indígena, ya que de los cuatro módulos restantes que implican la síntesis de propionato (MGB055 y MGB054), de acetato (MGB043) y de ácido isovalérico (MGB035),

muestran una sobrerrepresentación en la comunidad indígena. Respecto a las bacterias que se han relacionado con la producción de AGCC y que específicamente llevan a cabo los procesos de estos módulos, son más los géneros que aumentan significativamente en la población indígena (*Bacteroides spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Enterococcus spp.*, *Escherichia spp.* y *Prevotella spp.*). El aumento en bacterias productoras de AGCC en la comunidad Me'phaa es esperada, pues como se mencionó anteriormente, los AGCC son los metabolitos dominantes derivados de una dieta alta en fibra, almidones y carbohidratos complejo (Cook et al., 1998), elementos característicos de la dieta de la comunidad indígena, mientras que la dieta de la CDMX se basa más en grasas, azúcares, proteína animal, almidones y baja en fibras. A pesar de que en este trabajo no se realizó un análisis metabolómico, estos resultados coinciden con lo reportado por De Filippo et al. (2010) en cuanto a la mayor composición y abundancia de bacterias que degrada AGCC en poblaciones con estilos de vida “no occidentales”.

Los AGCC logran una reducción de procesos inflamatorios (los cuales caracterizan a diversos trastornos psiquiátricos), debido a la mejora de la barrera intestinal y previenen la introducción de bacterias o metabolitos (Dalile et al., 2019), lo que a su vez dirige a una reducción de la inflamación cerebral. Por otro lado, los AGCC también regulan la diferenciación, el reclutamiento y la activación de neutrófilos, células dendríticas, macrófagos, monocitos y células T (Dalile et al., 2019). Debido a esto, se ha sugerido considerar la cantidad y abundancia relativa de AGCC como biomarcadores de un estado saludable del organismo (Ríos-Covián et al., 2016), es decir, con una producción diaria de 100-200 mM aproximadamente, con una relación relativa de 1 acetato : 0.31 propionato : 0.15 butirato (Cook et al., 1998). La abundancia de AGCC se puede detectar a través del análisis de muestras fecales (Ríos-Covián et al., 2016). A pesar de la escasa investigación sobre el papel del ácido isoaléxico en trastornos del estado de ánimo, Szczesniak et al. (2016), identificaron una correlación positiva con

depresión. Debido a que los procesos de síntesis de ácido isovalérico se encuentran sobrerrepresentados en la población indígena, sería ideal evaluar directamente los niveles de este ácido en ambas poblaciones, pues de acuerdo con lo reportado por Szczesniak et al. (2016), altos niveles de ácido isovalérico podrían resultar perjudicial en el desarrollo o mantenimientos de depresión.

La subrepresentación del módulo que lleva a cabo procesos para la degradación del triptófano (MGB049) en la población indígena, así como el aumento en bacterias que llevan a cabo esta degradación (*Bacteroides spp.* y *Escherichia spp.*) en la población de la ciudad, sugieren mayores niveles de triptófano en los niños pertenecientes a la comunidad indígena, a comparación de los niños de la CDMX. Este hallazgo tiene su relevancia en que, como se mencionó anteriormente, el papel del triptófano en la fisiología del ser humano, y específicamente en el cerebro debido a su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica, es de gran importancia. Se ha sugerido que la síntesis del neurotransmisor serotonina es proporcional a la cantidad de triptófano disponible que es transportado al cerebro (Henry et al., 1996; Pardridge, 1998). Por otro lado, también es reconocido que una interrupción en la función serotoninérgica debido a la inadecuada disponibilidad de triptófano, es un factor que contribuye altamente en trastornos de estado de ánimo, en la ansiedad, en la agresión, el estrés, en trastornos alimenticios, entre otros (Le Floch et al., 2011; O'Mahony et al., 2015). Por su parte, la quinurenina (otro metabolito del triptófano), puede actuar como elemento neuroprotector al ser transformado en ácido quinurénico (Le Floch et al., 2011; O'Mahoney et al., 2015). No obstante, sería inadecuado concluir que la subrepresentación de este módulo indica beneficios para los miembros de la comunidad indígena; para ello, sería necesario evaluar los niveles totales de triptófano presentes en cada individuo, pues así como el triptófano trae considerables beneficios a la salud del ser humano, el exceso de algunos de sus metabolitos, como el ácido quinolínico resulta en un efecto neurotóxico (Le Floch et al., 2011; O'Mahoney et al., 2015). Este ácido puede encontrarse

disminuido en la población indígena debido a la subrepresentación del módulo MGB032, que lleva a cabo los procesos para la síntesis de este ácido. La neurotoxicidad provocada por el ácido quinolínico ha demostrado estar inmiscuida en la patogénesis de diversos procesos neurodegenerativos asociados con la neuroinflamación, incluyendo la enfermedad de Alzheimer (Ting et al., 2009). Cabe destacar que el ácido quinolínico comparte diversos mecanismos con la beta amiloide, en términos de neurotoxicidad y neuroinflamación y que la mayor fuente de ácido quinolínico es la activación de la microglía durante la inflamación cerebral (Ting et al., 2009).

El inositol es un compuesto químicamente identificado como hexahidrociclohexano, perteneciente a la familia de los polialcoholes, que incluye una familia de 9 posibles presentaciones del inositol (estereoisómeros). Mio-inositol es el inositol mayormente distribuido en la naturaleza y encontrado en mayores cantidades en mamíferos. Principalmente, la ingesta de mio-inositol es a través de frutas, frijoles, granos y nueces, aunque también se sintetiza, en muy bajas cantidades (4 g/día), en el hígado y el cerebro (Bevilacqua y Bizzarri, 2018; Kamenov y Gateva, 2020). Los resultados resaltan que algunas de las bacterias (*Bacteroides spp.* y *Bifidobacterium spp.*) que llevan a cabo los procesos de degradación de inositol (MGB038) se encuentran en menor cantidad en las muestras pertenecientes a los niños de la población indígena de manera estadísticamente significativa. Diversos estudios han reportado una menor concentración de mio-inositol en lóbulos frontales y en el líquido cefalorraquídeo tanto en pacientes con depresión (Barkai et al., 1978; Frey et al., 1998; Moore et al., 1999), como en víctimas de suicidio (Shimon et al., 1997). Además, se ha reportado una mayor concentración en ganglios basales (Sharma et al., 1992) y lóbulos frontales (Shimon et al., 1997) de pacientes bipolares, así como una mayor presencia en la corteza cingulada anterior en niños bipolares, la cual se redujo tras un tratamiento basado en litio (Davanzo et al., 2001). Con base en diversos estudios, se ha sugerido que el ciclo del fosfatidilinositol (ciclo-[PI]) está implicado en el trastorno

bipolar (Silverstone et al., 2005). Por otro lado, diversos trabajos han mostrado el papel protector de ciertos derivados del inositol contra el desarrollo del cáncer de colon y la diabetes (Bevilacqua y Bizzarri, 2018). Otra de las funciones en las que participa el inositol y sus derivados son, el desempeño como segundos mensajeros en vías de señalamiento en la transducción, la mediación de fosforilación de proteínas, su participación en la remodelación de cromatina, en la expresión genética y el facilitamiento de la exportación de ARN mensajero del núcleo (Chhetri, 2019).

Por su parte, el módulo MGB036 se encuentra sobrerrepresentado en la población indígena. Dicho módulo lleva a cabo los procesos para la síntesis de S-Adenosilmetionina (SAM); los procesos de este módulo se llevan a cabo por 90 bacterias (Valles-Colomer et al., 2019). El SAM, es un metabolito ubicuo esencial, ya que es clave en diversas vías bioquímicas (Morrison et al., 1996). Es conocido por ser el principal donador de grupos metilos en la mayoría de seres vivos, que modifican el ADN, ARN, histonas y otras proteínas, por lo que el S-Adenosilmetionina (SAM) dicta la replicación, la transcripción, el modelamiento de la cromatina, modificaciones epigenéticas, la síntesis de poliaminas, lípidos, nucleótidos, proteínas y neurotransmisores (noradrenalina, adrenalina, dopamina, serotonina e histamina), la transmetilación, entre otras funciones (Morrison et al., 1996; Loenen, 2006; Onroy et al., 2020). Dichos procesos los lleva a cabo a través de tres vías principales (síntesis de poliaminas, transmetilación y transulfuración) (Onroy et al., 2020). En lo que respecta a su implicación en la salud o enfermedad del SNC, se ha encontrado que bajos niveles de SAM están implicados en el funcionamiento anormal del cerebro, especialmente en personas con depresión, Alzheimer, síndrome de Down y demencia, así como trastornos de desarrollo (defectos en el tubo neural) (Loenen, 2006; Onroy et al., 2020). Morrison y colaboradores (1996), sugieren que la disminución de SAM en el cerebro post mortem de pacientes con Alzheimer, puede deberse al uso excesivo de SAM para la síntesis de poliaminas y no a cualquier condición neurodegenerativa, ya que los niveles de SAM no se encontraron alterados

en pacientes con Parkinson. Los mecanismos epigenéticos no sólo están relacionados con procesos biológicos y del desarrollo, sino que además pueden dar paso a mecanismos patogénicos incluyendo trastornos del comportamiento y psiquiátricos. Sin embargo, en el caso del SAM (modulador epigenético), este se ha implementado como terapéutico en “enfermedades epigenéticas” (Szyf, 2015) y en enfermedades neurológicas como el trastorno bipolar, depresión y la enfermedad de Alzheimer (Ornoy et al., 2020). Un balance en la cantidad de SAM es requerido para mantener el normal funcionamiento de procesos bioquímicos (Ornoy et al., 2020).

El óxido nítrico (NO) es una molécula con efectos pleiotrópicos en el cerebro. Este trabaja como un neuromodulador retrógrado en las sinapsis permite el flujo sanguíneo cerebral y tiene un importante rol en la señalización entre neuronas, implicado tanto en la regulación de los estados neuronales metabólicos como en el crecimiento de espinas dendríticas, y es capaz de realizar modificaciones postraduccionales en proteínas (Picón-Pagès et al., 2018). Por otro lado, además de estas funciones benéficas para el individuo, durante el envejecimiento y durante procesos patológicos, el funcionamiento y comportamiento del NO se torna maligno al formar peroxinitrito, pues este gas puede atravesar fácilmente la membrana neuronal, causando daño a lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. El daño causado a proteínas es un proceso irreversible que permite la acumulación de otras proteínas modificadas que contribuyen al inicio y a la progresión de procesos neurodegenerativos como los observados en la enfermedad de Alzheimer y en la enfermedad de Parkinson (Picón-Pagès et al., 2018). En la comunidad indígena, los procesos que llevan a cabo la degradación de óxido nítrico se encuentran sobrerrepresentados. Dicho aumento puede deberse principalmente al aumento en la presencia de los géneros *Enterococcus spp.* y *Escherichia spp.* Aunado a esto, el aumento en las bacterias que degradan NO puede deberse a que en esta misma población existe una mayor disponibilidad de ácido nítrico producido a partir de los vegetales que caracterizan la dieta de la comunidad Me'phaa.

Las neuronas, la glía y las células vasculares expresan enzimas que son principales productoras de NO y los tres son fuentes potenciales de óxido nítrico en el cerebro (Tajes et al., 2013). Por otro lado, otra fuente potencial de NO son ciertos alimentos (Gago et al., 2007; Zand et al., 2011), especialmente vegetales y la remolacha, ya que son alimentos ricos en nitrato, el cual es absorbido por los intestinos y, tras varios procesos, es descompuesto a NO (Zand et al., 2011). A medida que envejecemos, la habilidad para producir NO va decayendo, lo que pone al individuo en riesgo de generar enfermedades cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares e incluso enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer y Parkinson (Zand et al., 2011; Picón-Pagès et al., 2018). Se ha demostrado también que la habilidad de generar NO a partir de alimentos naturales (especialmente vegetales de hoja verde y remolacha), no se altera con la edad. Aunque el alto uso de antibióticos o de enjuagues bucales antisépticos sí pueden llegar a alterar estos procesos al matar bacterias que son esenciales para estos (Picón-Pagès et al., 2018). Lo anterior mencionado hace evidente el factor protector con el que cuenta la comunidad indígena a medida que envejecen, debido a una mayor ingesta de NO mediante su dieta.

El ácido 3,4-dihidroxifenilacético, mejor conocido como DOPAC, es un metabolito del neurotransmisor dopamina (Soares-Da-Silva y Garrett, 1990). Este neurotransmisor es metabolizado a DOPAC en las terminales sinápticas y en mitocondrias por la monoamina oxidasa-A/B (Matsuda et al., 2012). En el TGI, la dopamina estimula secreciones exocrinas, inhibe la motilidad intestinal, modula la absorción de sodio y el flujo sanguíneo y es protector contra el desarrollo de úlceras, por lo que existen receptores de dopamina a lo largo de todo el TGI. En el SNC, el sistema dopaminérgico está implicado en el placer y en la motivación, así como en el circuito de recompensas y en la función motora, por lo que se dice que está relacionado con la depresión, conductas ansiosas (Mitani et al., 2006; Matsuda et al., 2012), memoria y aprendizaje (Wise, 2004) y en la enfermedad de Parkinson (Scatton et al.,

1983). Los resultados indican una mayor cantidad de bacterias que realizan la síntesis de DOPAC en los niños de la comunidad Me'phaa.

Pocos estudios se han enfocado específicamente en el papel del DOPAC, sin embargo, investigaciones previas muestran una disminución en los niveles plasmáticos (Mitani et al., 2006), en distintas áreas cerebrales, especialmente en los ganglios basales (Bowden et al., 1997), en el líquido cefalorraquídeo (Roy et al., 1985), en pacientes con depresión; y alteraciones en los niveles de DOPAC en cerebros de pacientes con Parkinson (Scatton et al., 2003). El módulo encargado de la síntesis de DOPAC se encuentra sobrerrepresentado en la población indígena; sin embargo, actualmente no hay evidencia que asegure que los niveles de DOPAC equivalen a los niveles de dopamina presente en plasma o en el cerebro.

GABA es uno de los principales neurotransmisores inhibitorios, tanto del SNC como de la periferia (Bienenstock et al., 2010; Pokusaeva et al., 2015). En el cerebro, principalmente actúa como inhibidor de la transmisión sináptica, mientras que en la periferia actúa inhibiendo el dolor visceral a través de neuronas periféricas aferentes (Bienenstock et al., 2010). Otros efectos fisiológicos que tiene son la modulación de la presión sanguínea, la respuesta inmune y la promoción a la tolerancia al estrés y la producción de adenosín trifosfato (ATP) en comunidades microbianas (Pokusaeva et al., 2015). Se ha demostrado que uno de los papeles principales del neurotransmisor GABA, que implica al eje intestino cerebro, es la modulación de la hipersensibilidad visceral y en la modulación de dolores inflamatorios, gracias a la ubicación de ciertos receptores GABAérgicos en las terminales nociceptivas viscerales periféricas (Hanack et al., 2015; Pokusaeva et al., 2015). Por otro lado, alteraciones en la presencia de este neurotransmisor en plasma han sido ligadas con ansiedad, depresión y manía (Petty, 1993). En la comunidad indígena, son más las bacterias que llevan a cabo los procesos para la degradación de GABA, a comparación de las bacterias en la comunidad de la CDMX. Esto no implica que existan menores niveles de

GABA en los niños de la comunidad Me'phaa, pues no se debe descartar la idea de que el incremento en la degradación de GABA, es debido a un aumento en la disponibilidad de este mismo neurotransmisor. Una de las principales vías mediante la cual GABA es sintetizado, es a través de la descarboxilación del glutamato (máximo neurotransmisor excitatorio del SNC). En lo que respecta al glutamato, mayores niveles de este neurotransmisor han sido reportados en la sangre de sujetos con trastorno depresivo mayor (Valles-Colomer et al., 2019). Sin embargo, no existe aún suficiente evidencia como para afirmar que este se encuentra implicado en la depresión, pero la investigación en este campo es cada vez mayor.

El glutamato juega un papel importante en el desarrollo cerebral, en daños en la migración neuronal y en su diferenciación, en la génesis axonal y en la sobrevivencia de neuronas. Bajo condiciones normales, el glutamato es esencial en la plasticidad sináptica, en el aprendizaje y en la memoria. Sin embargo, también es conocido por ser un componente neuronal excitotóxico, desencadenado una serie de procesos tóxicos en condiciones patológicas (Inoshita et al., 2018). Se observó una diferencia en la presencia de bacterias que llevan a cabo la síntesis de glutamato, siendo menor la presencia en la comunidad indígena y mayor en la CDMX.

Sería importante llevar a cabo el procedimiento pertinente para conocer los niveles reales tanto de GABA como del glutamato, y evaluar la interacción que existe entre ambos, pues, se ha observado que la desregulación en la neurotransmisión entre glutamato y GABA resulta en excitotoxicidad, fenómeno que se cree que es causante del trastorno depresivo mayor (Inoshita et al., 2018).

La sobrerrepresentación del p-Cresol (compuesto aromático orgánico) en los niños de la CDMX, supone una gran variedad de implicaciones de este cresol en la salud de los hospederos, ya que este compuesto resulta tóxico para el individuo (Persico y Napolioni, 2013). El p-Cresol es producido en la naturaleza a través de la foto oxidación del tolueno en la atmósfera, por lo

que la exposición a p-Cresol a través de la inhalación, contacto con la piel o la ingesta de alimentos o bebidas, es muy común (Persico y Napolioni, 2013). En los humanos, otra importante fuente que permite la exposición a este compuesto, es a través de los metabolitos de algunas bacterias intestinales. La intoxicación con p-Cresol en humanos, puede causar irritación de garganta y boca, dolor abdominal, vómito, anemia hemolítica, daños cardiovasculares, renal y hepático, dolor de cabeza, parálisis facial, convulsiones, coma e incluso la muerte (Seak et al., 2010). Por otro lado, el contacto de la piel con el p-Cresol también tiene efectos perjudiciales, causando corrosión y decoloración en la piel, sangrado GI, efectos tóxicos en el SNC, en hígado y riñones (Lin y Yang, 1992). Persico y Napolioni (2013), enlistaron los principales efectos de la intoxicación con p-Cresol en el humano, entre los que se encuentran: hepatotoxicidad (debido a la inhibición de la respiración mitocondrial), aumento en la permeabilidad endotelial, enfermedades cardiovasculares, inmunosupresión y una mayor susceptibilidad a infecciones, disminución de la síntesis de IL-12, disminución en la actividad de sodio, potasio y la enzima ATPasa (en ratas), inhibición de la conversión de dopamina a noradrenalina, entre otros.

La literatura acerca de la presencia del p-Cresol y sus efectos, ha evidenciado sobre todo un aumento de p-Cresol en niños autistas, a mayor presencia de p-Cresol, mayor sintomatología y severidad del trastorno, así como mayor cantidad de cepas de bacterias productoras de p-Cresol (Altieri et al., 2010; Persico y Napolioni, 2013; Gabriele et al., 2014). Debido a las fuentes que causan exposición al p-Cresol, es de esperar que sean los niños de la CDMX los que están más expuestos, pues dentro de las fuentes artificiales de p-Cresol podemos mencionar desinfectantes, productos de limpieza, pinturas, solventes, adhesivos para superficies, perfumes y cosméticos, la combustión de incineradores, humo de cigarro, etc. Dentro de los procesos químicos que usan p-Cresol están algunos compuestos (como 4-anisaldehído) usados en la industria del sabor, en procesos de productos farmacéuticos, insecticidas, pigmentos, compuestos usados para la

preservación de alimentos o como suplementos (butilhidroxitolueno), etc. Mientras que algunos de los alimentos que contienen este compuesto tóxico son los jitomates, la catsup, los espárragos, el queso, la mantequilla, el tocino, alimentos ahumados, el vino tinto, el café tostado y el té negro (Persico y Napolioni, 2013). Por lo anterior, se puede sugerir que la menor representación de bacterias que llevan a cabo la síntesis de p-Cresol resulta en un efecto protector para la comunidad indígena, mientras que mantiene en un mayor estado de vulnerabilidad para los niños de las CDMX con respecto a su salud.

## **CONCLUSIONES**

Es bien sabido que el estilo de vida de cada individuo resulta en un gran impacto en la composición y riqueza de la microbiota intestinal y la niñez es un periodo clave para su establecimiento. El único estudio que compara la MI de niños mexicanos entre una comunidad indígena y niños de la ciudad (Sánchez-Quinto et al., 2020), demostró que la composición de la MI en niños entre ambas poblaciones es distinta. Teniendo una mayor riqueza la población indígena en comparación con los niños pertenecientes a la CDMX. Ahora bien, los resultados obtenidos en el presente trabajo muestran que las diferencias observadas en Sánchez-Quinto et al. (2020) llevan a una funcionalidad metabólica diferenciada entre ambas poblaciones, que además, trae consigo una diferencia en los procesos que se llevan a cabo a través del eje intestino-cerebro. Dichos procesos, son realizados desde edades tempranas, por lo que la relevancia del tipo de actividad que se está teniendo en ambas poblaciones, es aún mayor, pues son procesos que se establecen durante la infancia.

Las diferencias observadas, tanto en la funcionalidad metabólica, como en la presencia de bacterias, suponen una disponibilidad distinta de algunos

componentes neuroactivos, para llevar a cabo procesos que influyan directamente en el cerebro, a través del eje MIC. Los resultados de esta tesis, suma para la neurobiología nuevos paradigmas, pues resaltan una serie de resultados que van relacionado entre sí. Primeramente, se crea evidencia de que, más allá del genoma humano, el metagenoma bacteriano, por sí mismo, es capaz de producir metabolitos que interactúen con el sistema nervioso. Además, se resalta que esta capacidad de las bacterias intestinales de producir metabolitos neuroactivos dependerá de la composición ecosistémica de la MI, la cual, dependerá fuertemente del estilo de vida de cada individuo, incluso desde el estilo de vida que se tenga durante la infancia. Por último, el hallazgo de estos resultados, obtenido mediante muestras pertenecientes a niños, resalta la importancia de esta etapa de la vida, pues, si bien es cierto que la infancia es una etapa clave para el desarrollo del SNC, también lo es para el desarrollo de la MI.

Vivimos en un mundo de bacterias, somos holobiontes y, por ende, debemos comenzar a ver la salud del individuo, incluyendo la salud mental, como el resultado de la interacción de nuestro organismo con nuestras propias bacterias. El estilo de vida que tenemos, el tipo de alimentos que comemos, los antibióticos que ingerimos, etc. Son factores capaces de cambiar la composición de nuestra MI, y así cambiar ciertos procesos que llegan a influenciar en nuestro cerebro. Dichas variables comienzan a influenciar desde edades tempranas. Tener conocimiento de esto nos permitirá dar cuenta y tomar conciencia del poder que tenemos sobre nuestra propia salud, no sólo en estados de enfermedad, sino en la prevención de estados patofisiológicos que, si bien no siempre se hacen presentes a edades tempranas, pueden ser perjudiciales a medida que vamos creciendo, debido a que se hace presente una variable incapaz de ser modificada o mejorada: el pasado.

## PERSPECTIVAS

Los resultados encontrados en este trabajo muestran un gran potencial para el desarrollo de futuras investigaciones en torno a las diferencias en la funcionalidad metabólica de la MI y su impacto en el eje MIC entre niños indígenas mexicanos y niños de la ciudad. A partir de esta tesis, se abren numerosas preguntas a responder, creando la necesidad de dar continuidad a este trabajo, mediante otro tipo de análisis (metabólico, de metatranscriptoma, etc.), que dictaminen las cantidades en las que se encuentran presentes los metabolitos de interés, especialmente, aquellos que resultaron diferentes entre poblaciones, ya que, como se mencionó anteriormente, el hecho de que las bacterias que llevan a cabo el proceso de síntesis o degradación de ciertos metabolitos, se encuentren en mayor o menor abundancia, no necesariamente indica una mayor actividad de dichas bacterias. Conocer la abundancia real de dichos componentes neuroactivos, permitirá una aproximación más precisa acerca del funcionamiento cerebral de cada individuo, respecto a la disponibilidad de metabolitos neuroactivos sintetizados por bacterias de la MI.

## ANEXO

Resumen de modelos lineales generales:

### *Bacteroides spp.*

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t )
(Intercept)	1.2319	0.4732	2.603	0.013 *
sexoM	0.3725	0.5104	0.730	0.470
poblaciónmontaña	-3.7190	0.5420	-6.862	3.31e-08 ***

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 1.609 on 39 degrees of freedom  
Multiple R-squared: 0.5472, Adjusted R-squared: 0.5239  
F-statistic: 23.56 on 2 and 39 DF, p-value: 1.954e-07

### *Bifidobacterium spp.*

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t )
(Intercept)	0.8866	0.5772	1.536	0.13261
sexoM	0.7020	0.6226	1.127	0.26647
poblaciónmontaña	-2.8070	0.6611	-4.246	0.00013 ***

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 1.963 on 39 degrees of freedom  
Multiple R-squared: 0.32, Adjusted R-squared: 0.2851  
F-statistic: 9.177 on 2 and 39 DF, p-value: 0.0005418

### *Clostridium spp.*

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t )
(Intercept)	-1.7079	0.3980	-4.291	0.000114 ***
sexoM	-0.2700	0.4293	-0.629	0.533045
poblaciónmontaña	2.0378	0.4558	4.470	6.55e-05 ***

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 1.354 on 39 degrees of freedom  
Multiple R-squared: 0.3388, Adjusted R-squared: 0.3049  
F-statistic: 9.993 on 2 and 39 DF, p-value: 0.0003135

### ***Fusobacterium spp.***

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t )
(Intercept)	-4.53350	0.10113	-44.828	<2e-16 ***
sexoM	-0.06566	0.10909	-0.602	0.551
poblaciónmontaña	0.10494	0.11583	0.906	0.370

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.344 on 39 degrees of freedom  
Multiple R-squared: 0.02639, Adjusted R-squared: -0.02353  
F-statistic: 0.5287 on 2 and 39 DF, p-value: 0.5936

### ***Lactobacillus spp.***

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t )
(Intercept)	-3.4712	0.5523	-6.285	2.08e-07 ***
sexoM	0.5158	0.5958	0.866	0.392
poblaciónmontaña	0.3951	0.6326	0.625	0.536

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 1.878 on 39 degrees of freedom  
Multiple R-squared: 0.03239, Adjusted R-squared: -0.01723  
F-statistic: 0.6528 on 2 and 39 DF, p-value: 0.5262

### ***Escherichia spp.***

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t )
(Intercept)	-2.0410	0.6272	-3.254	0.00235 **
sexoM	-1.1645	0.6765	-1.721	0.09312 .
poblaciónmontaña	1.4679	0.7183	2.044	0.04778 *

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 2.133 on 39 degrees of freedom  
Multiple R-squared: 0.1394, Adjusted R-squared: 0.0953  
F-statistic: 3.159 on 2 and 39 DF, p-value: 0.0535

### ***Flavonifractor spp.***

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t )
(Intercept)	-3.6818	0.2217	-16.607	< 2e-16 ***
sexoM	0.0523	0.2392	0.219	0.82802
poblaciónmontaña	-0.8089	0.2539	-3.186	0.00284 **

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.754 on 39 degrees of freedom  
Multiple R-squared: 0.2072, Adjusted R-squared: 0.1665  
F-statistic: 5.096 on 2 and 39 DF, p-value: 0.01081

### ***Pseudomonas spp.***

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t )
(Intercept)	-4.58644	0.06179	-74.223	<2e-16 ***
sexoM	-0.06087	0.06666	-0.913	0.367
poblaciónmontaña	0.05511	0.07077	0.779	0.441

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.2102 on 39 degrees of freedom  
Multiple R-squared: 0.03164, Adjusted R-squared: -0.01802  
F-statistic: 0.6371 on 2 and 39 DF, p-value: 0.5342

### ***Enterobacter spp.***

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t )
(Intercept)	-4.06412	0.45581	-8.916	5.94e-11 ***
sexoM	0.02513	0.49168	0.051	0.959
poblaciónmontaña	0.25168	0.52205	0.482	0.632

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 1.55 on 39 degrees of freedom  
Multiple R-squared: 0.006265, Adjusted R-squared: -0.0447  
F-statistic: 0.1229 on 2 and 39 DF, p-value: 0.8847

### ***Bacillus spp.***

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t )
(Intercept)	-4.46686	0.06209	-71.944	<2e-16 ***
sexoM	-0.01466	0.06697	-0.219	0.8279
poblaciónmontaña	-0.13174	0.07111	-1.853	0.0715 .

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.2112 on 39 degrees of freedom  
Multiple R-squared: 0.08561, Adjusted R-squared: 0.03872  
F-statistic: 1.826 on 2 and 39 DF, p-value: 0.1746

### ***Desulfovibrio spp.***

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t )
(Intercept)	-4.17077	0.18909	-22.057	<2e-16 ***
sexoM	0.08573	0.20397	0.420	0.6766
poblaciónmontaña	-0.43254	0.21657	-1.997	0.0528 .

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.6431 on 39 degrees of freedom  
Multiple R-squared: 0.09331, Adjusted R-squared: 0.04682  
F-statistic: 2.007 on 2 and 39 DF, p-value: 0.1481

### ***Enterococcus spp.***

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t )
(Intercept)	-3.8661	0.4625	-8.359	3.16e-10 ***
sexoM	-1.1180	0.4989	-2.241	0.0308 *
poblaciónmontaña	1.1621	0.5297	2.194	0.0343 *

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 1.573 on 39 degrees of freedom  
Multiple R-squared: 0.1821, Adjusted R-squared: 0.1402  
F-statistic: 4.343 on 2 and 39 DF, p-value: 0.01982

### ***Porphyromonas spp.***

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t )
(Intercept)	-4.3616	0.1052	-41.454	<2e-16 ***
sexoM	-0.0294	0.1135	-0.259	0.797
poblaciónmontaña	-0.1864	0.1205	-1.547	0.130

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.3579 on 39 degrees of freedom  
Multiple R-squared: 0.06274, Adjusted R-squared: 0.01468  
F-statistic: 1.305 on 2 and 39 DF, p-value: 0.2827

### ***Prevotella spp.***

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t )
(Intercept)	-1.0093	0.5465	-1.847	0.0724 .
sexoM	0.3238	0.5896	0.549	0.5860
poblaciónmontaña	2.8696	0.6260	4.584	4.6e-05 ***

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 1.859 on 39 degrees of freedom  
Multiple R-squared: 0.3646, Adjusted R-squared: 0.332  
F-statistic: 11.19 on 2 and 39 DF, p-value: 0.0001444

### ***Veillonella spp.***

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t )
(Intercept)	-1.9453	0.4773	-4.076	0.000218 ***
sexoM	-0.2296	0.5149	-0.446	0.658047
poblaciónmontaña	-1.2405	0.5467	-2.269	0.028867 *

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 1.623 on 39 degrees of freedom  
Multiple R-squared: 0.1278, Adjusted R-squared: 0.08311  
F-statistic: 2.858 on 2 and 39 DF, p-value: 0.06945

## ***Corynebacterium spp.***

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t )
(Intercept)	-4.49060	0.09346	-48.048	<2e-16 ***
sexoM	-0.20508	0.10081	-2.034	0.0488 *
poblaciónmontaña	0.11837	0.10704	1.106	0.2756

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.3179 on 39 degrees of freedom  
Multiple R-squared: 0.1106, Adjusted R-squared: 0.065  
F-statistic: 2.425 on 2 and 39 DF, p-value: 0.1017

## **REFERENCIAS**

- Adams, J. B., Johansen, L. J., Powell, L. D., Quig, D., y Rubin, R. A. (2011). Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism—comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC gastroenterology*, 11(1), 22.
- Aho, V. T., Pereira, P. A., Voutilainen, S., Paulin, L., Pekkonen, E., Auvinen, P., y Scheperjans, F. (2019). Gut microbiota in Parkinson's disease: temporal stability and relations to disease progression. *EBioMedicine*, 44, 691-707.
- Aizawa, E., Tsuji, H., Asahara, T., Takahashi, T., Teraishi, T., Yoshida, S., ... y Kunugi, H. (2016). Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *Journal of affective disorders*, 202, 254-257.
- Altieri, L., Neri, C., Sacco, R., Curatolo, P., Benvenuto, A., Muratori, F., ... y Persico, A. M. (2011). Urinary p-cresol is elevated in small children with severe autism spectrum disorder. *Biomarkers*, 16(3), 252-260.

- Ambroise, J., Bearzatto, B., Robert, A., Govaerts, B., Macq, B., y Gala, J. L. (2011). Impact of the spotted microarray preprocessing method on fold-change compression and variance stability. *BMC bioinformatics*, 12(1), 1-12.
- Arrieta, M. C., Stiemsma, L. T., Amenyogbe, N., Brown, E. M., & Finlay, B. (2014). The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Frontiers in immunology*, 5, 427.
- Barkai, A. I., Dunner, D. L., Gross, H. A., Mayo, P., y Fieve, R. R. (1978). Reduced myo-inositol levels in cerebrospinal fluid from patients with affective disorder. *Biological psychiatry*.
- Bellamy, S. and Hardy, C. (2015). *Understanding Depression in Aboriginal COMMUNITIES AND Families*. Prince George, BC: National Collaborating Centre for Aboriginal Health.
- Benach, J. L., Li, E., y McGovern, M. M. (2012). A microbial association with autism. *MBio*, 3(1), e00019-12.
- Bevilacqua, A., y Bizzarri, M. (2018). Inositols in insulin signaling and glucose metabolism. *International journal of endocrinology*, 2018.
- Bienenstock, J., Forsythe, P., Karimi, K., y Kunze, W. (2010). Neuroimmune aspects of food intake. *International dairy journal*, 20(4), 253-258.
- Borre, Y. E., O'Keeffe, G. W., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T. G., y Cryan, J. F. (2014). Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends in molecular medicine*, 20(9), 509-518.
- Bowden, C., Cheetham, S. C., Lowther, S., Katona, C. L., Crompton, M. R., y Horton, R. W. (1997). Reduced dopamine turnover in the basal ganglia of depressed suicides. *Brain research*, 769(1), 135-140.
- Brown, A., Scales, U., Beever, W., Rickards, B., Rowley, K., & O'Dea, K. (2012). Exploring the expression of depression and distress in aboriginal men in central Australia: a qualitative study. *BMC psychiatry*, 12(1), 1-13.

Cekanaviciute, E., Yoo, B. B., Runia, T. F., Debelius, J. W., Singh, S., Nelson, C. A., ... y Baranzini, S. E. (2017). Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proceedings of the national academy of sciences*, 114(40), 10713-10718.

Chen, J., Chia, N., Kalari, K. R., Yao, J. Z., Novotna, M., Soldan, M. M. P., ... y Weinschenker, B. G. (2016). Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Scientific reports*, 6(1), 1-10.

Chhetri, D. R. (2019). Myo-Inositol and its derivatives: Their emerging role in the treatment of human diseases. *Frontiers in pharmacology*, 10, 1172.

Cho, I., y Blaser, M. J. (2012). The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nature reviews genetics*, 13(4), 260-270.

Choileáin, S. N., Kleinewietfeld, M., Raddassi, K., Hafler, D. A., Ruff, W. E., y Longbrake, E. E. (2020). CXCR3+ T cells in multiple sclerosis correlate with reduced diversity of the gut microbiome. *Journal of translational autoimmunity*, 3, 100032.

Christian, L. M., Galley, J. D., Hade, E. M., Schoppe-Sullivan, S., Dush, C. K., y Bailey, M. T. (2014). Gut microbiome composition is associated with temperament during early childhood. *Brain, behavior, and immunity*, 45, 118-127.

Cook, S. I., y Sellin, J. H. (1998). Short chain fatty acids in health and disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 12(6), 499-507.

Cosorich, I., Dalla-Costa, G., Sorini, C., Ferrarese, R., Messina, M. J., Dolpady, J., ... y Falcone, M. (2017). High frequency of intestinal TH17 cells correlates with microbiota alterations and disease activity in multiple sclerosis. *Science advances*, 3(7), e1700492.

Cryan, J. F., y Dinan, T. G. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature reviews neuroscience*, 13(10), 701-712.

Curtis, E., Harwood, M., Riddell, T., Robson, B., Harris, R., Mills, C., & Reid, P. (2010). Access and society as determinants of ischaemic heart disease in indigenous populations. *Heart, Lung and Circulation*, 19(5-6), 316-324.

Dalile, B., Van Oudenhove, L., Vervliet, B., & Verbeke, K. (2019). The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 16(8), 461-478.

Darzi, Y., Falony, G., Vieira-Silva, S., y Raes, J. (2016). Towards biome-specific analysis of meta-omics data. *The ISME journal*, 10(5), 1025-1028.

Dash, S., Clarke, G., Berk, M., y Jacka, F. N. (2014). The gut microbiome and diet in psychiatry: focus on depression. *Current opinion in psychiatry*, 28(1), 1-6.

Davanzo, P., Thomas, M. A., Yue, K., Oshiro, T., Belin, T., Strober, M., y McCracken, J. (2001). Decreased anterior cingulate myo-inositol/creatine spectroscopy resonance with lithium treatment in children with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 24(4), 359-369.

De Filippis, F., Pellegrini, N., Vannini, L., Jeffery, I. B., La Stora, A., Laghi, L., ... y Ercolini, D. (2016). High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*, 65(11), 1812-1821.

De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poullet, J. B., Massart, S., ... y Lionetti, P. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the national academy of sciences*, 107(33), 14691-14696.

De Souza-Talarico, J. N., de Carvalho, A. P., Brucki, S., Nitrini, R., & Ferretti-Rebustini, R. E. D. (2016). Dementia and cognitive impairment prevalence and associated factors in indigenous populations. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 30(3), 281-287.

Dinan, T. G., y Cryan, J. F. (2012). Regulation of the stress response by the gut microbiota: implications for psychoneuroendocrinology. *Psychoneuroendocrinology*, 37(9), 1369-1378.

Douglas, G. M., Maffei, V. J., Zaneveld, J., Yurgel, S. N., Brown, J. R., Taylor, C. M., ... y Langille, M. G. (2019). PICRUSt2: An improved and customizable approach for metagenome inference. *BioRxiv*, 672295.

Faraway, J. J. (2016). *Extending the linear model with R: generalized linear, mixed effects and nonparametric regression models*. CRC press.

Faruk, M. O., Nijhum, R. P., Khatun, M. N., & Powell, G. E. (2021). Anxiety and depression in two indigenous communities in Bangladesh. *Global Mental Health*, 8.

Finegold, S. M., Molitoris, D., Song, Y., Liu, C., Vaisanen, M. L., Bolte, E., ... y Kaul, A. (2002). Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clinical infectious diseases*, 35(Supplement\_1), S6-S16.

Finegold, S. M., Dowd, S. E., Gontcharova, V., Liu, C., Henley, K. E., Wolcott, R. D., ... y Green III, J. A. (2010). Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe*, 16(4), 444-453.

Flicker, L., & Holdsworth, K. (2014). *Aboriginal and Torres Strait islander people and dementia: a review of the research*. Alzheimer's Australia.

Foster, J. A., y Neufeld, K. A. M. (2013). Gut–brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in neurosciences*, 36(5), 305-312.

Frey, R., Metzler, D., Fischer, P., Heiden, A., Scharfetter, J., Moser, E., y Kasper, S. (1998). Myo-inositol in depressive and healthy subjects determined by frontal 1H-magnetic resonance spectroscopy at 1.5 tesla. *Journal of psychiatric research*, 32(6), 411-420.

Gabriele, S., Sacco, R., Cerullo, S., Neri, C., Urbani, A., Tripi, G., ... y Persico, A. M. (2014). Urinary p-cresol is elevated in young French children with autism spectrum disorder: a replication study. *Biomarkers*, 19(6), 463-470.

Gago, B., Lundberg, J. O., Barbosa, R. M., y Laranjinha, J. (2007). Red wine-dependent reduction of nitrite to nitric oxide in the stomach. *Free radical biology and medicine*, 43(9), 1233-1242.

Galasko, D., Salmon, D., Gamst, A., Olichney, J., Thal, L. J., Silbert, L., ... & Borenstein, A. R. (2007). Prevalence of dementia in Chamorros on Guam: relationship to age, gender, education, and APOE. *Neurology*, 68(21), 1772-1781.

Gallardo-Becerra, L., Cornejo-Granados, F., García-López, R., Valdez-Lara, A., Bikel, S., Canizales-Quinteros, S., ... & Ochoa-Leyva, A. (2020). Metatranscriptomic analysis to define the Secrebiome, and 16S rRNA profiling of the gut microbiome in obesity and metabolic syndrome of Mexican children. *Microbial cell factories*, 19(1), 1-18.

Gibson, G. R., y Macfarlane, G. T. (1995). *Human colonic bacteria: Role in nutrition, physiology and pathology*. CRC press.

Hanack, C., Moroni, M., Lima, W. C., Wende, H., Kirchner, M., Adelfinger, L., ... y Siemens, J. (2015). GABA blocks pathological but not acute TRPV1 pain signals. *Cell*, 160(4), 759-770.

Haran, J. P., Bhattarai, S. K., Foley, S. E., Dutta, P., Ward, D. V., Bucci, V., y McCormick, B. A. (2019). Alzheimer's disease microbiome is associated with dysregulation of the anti-inflammatory P-glycoprotein pathway. *MBio*, 10(3), e00632-19.

Henry, Y., Seve, B., Mounier, A., y Ganier, P. (1996). Growth performance and brain neurotransmitters in pigs as affected by tryptophan, protein, and sex. *Journal of animal science*, 74(11), 2700-2710.

Hill-Burns, E. M., Debelius, J. W., Morton, J. T., Wissemann, W. T., Lewis, M. R., Wallen, Z. D., ... y Payami, H. (2017). Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome. *Movement disorders*, 32(5), 739-749.

Hopfner, F., Künstner, A., Müller, S. H., Künzel, S., Zeuner, K. E., Margraf, N. G., ... y Kuhlenbäumer, G. (2017). Gut microbiota in Parkinson disease in a northern German cohort. *Brain research*, 1667, 41-45.

Hoy, W. E., Davey, R. L., Sharma, S., Hoy, P. W., Smith, J. M., & Kondalsamy-Chennakesavan, S. (2010). Chronic disease profiles in remote Aboriginal settings and implications for health services planning. *Australian and New Zealand journal of public health*, 34(1), 11-18.

INEGI. (2020). Estadísticas a propósito del día internacional de los pueblos indígenas (9 de agosto).  
<https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2020/indigenas2020.pdf>

Inoshita, M., Umehara, H., Watanabe, S. Y., Nakataki, M., Kinoshita, M., Tomioka, Y., ... & Ohmori, T. (2018). Elevated peripheral blood glutamate levels in major depressive disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 14, 945.

Izquierdo, C. y Reyes, A. (2019). *Microbiota: El papel de los microorganismos en el ser humano y su relación con algunas patologías de interés actual. Una revisión bibliográfica* (Tesis de pregrado). Universidad Nacional Autónoma de México, México.

Jangi, S., Gandhi, R., Cox, L. M., Li, N., Von Glehn, F., Yan, R., ... y Weiner, H. L. (2016). Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nature communications*, 7(1), 1-11.

Jiang, H.; Ling, Z.; Zhang, Y.; Mao, H.; Ma, Z.; Yin, Y.; ... y Li, L. (2015). Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain, behavior, and immunity* 48, 186-194.

- Kamenov, Z., y Gateva, A. (2020). Inositols in PCOS. *Molecules*, 25(23), 5566.
- Kanehisa, M., Goto, S., Sato, Y., Furumichi, M., y Tanabe, M. (2012). KEGG for integration and interpretation of large-scale molecular data sets. *Nucleic acids research*, 40(D1), D109-D114.
- Langille, M. G., Zaneveld, J., Caporaso, J. G., McDonald, D., Knights, D., Reyes, J. A., ... y Beiko, R. G. (2013). Predictive functional profiling of microbial communities using 16S rRNA marker gene sequences. *Nature biotechnology*, 31(9), 814-821.
- Le Floc'h, N., Otten, W. y Merlot, E. Tryptophan metabolism, from nutrition to potential therapeutic applications. *Amino acids* 41, 1195–1205 (2011).  
<https://doi.org/10.1007/s00726-010-0752-7>
- Li, W.; Wu, X.; Hu, X.; Wang, T.; Liang, S.; Duan, Y.; ... y Qin, B. (2017). Structural changes of gut microbiota in Parkinson's disease and its correlation with clinical features. *Science China life sciences* 60(11), 1223-1233.
- Li, B., He, Y., Ma, J., Huang, P., Du, J., Cao, L., ... y Chen, S. (2019). Mild cognitive impairment has similar alterations as Alzheimer's disease in gut microbiota. *Alzheimer's & dementia*, 15(10), 1357-1366.
- Lin, A., Zheng, W., He, Y., Tang, W., Wei, X., He, R., ... y Xie, H. (2017). Gut microbiota in patients with Parkinson's disease in southern China. *Parkinsonism & related disorders*, 53, 82-88.
- Lin, C. H., y Yang, J. Y. (1992). Chemical burn with cresol intoxication and multiple organ failure. *Burns*, 18(2), 162-166.
- Liu, P., Wu, L., Peng, G., Han, Y., Tang, R., Ge, J., ... y Wang, B. (2019). Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort. *Brain, behavior, and immunity*, 80, 633-643.
- Loenen, W. A. M. (2006). S-adenosylmethionine: jack of all trades and master of everything?. *Biochemical society transactions*, 34(2), 330-333.

Love, M. I., Huber, W., & Anders, S. (2014). Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome biology*, 15(12), 1-21.

Matsuda, S., Matsuzawa, D., Ishii, D., Tomizawa, H., Sutoh, C., Nakazawa, K., ... y Shimizu, E. (2012). Effects of perinatal exposure to low dose of bisphenol A on anxiety like behavior and dopamine metabolites in brain. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, 39(2), 273-279.

Maya-Lucas, O., Murugesan, S., Nirmalkar, K., Alcaraz, L. D., Hoyo-Vadillo, C., Pizano-Zárata, M. L., & García-Mena, J. (2019). The gut microbiome of Mexican children affected by obesity. *Anaerobe*, 55, 11-23.

McDonald, D., Clemente, J. C., Kuczynski, J., Rideout, J. R., Stombaugh, J., Wendel, D., ... y Caporaso, J. G. (2012). The Biological Observation Matrix (BIOM) format or: how I learned to stop worrying and love the ome-ome. *Gigascience*, 1(1), 2047-217X.

McNamara, B. J., Banks, E., Gubhaju, L., Joshy, G., Williamson, A., Raphael, B., & Eades, S. (2018). Factors relating to high psychological distress in Indigenous Australians and their contribution to Indigenous–non-Indigenous disparities. *Australian and New Zealand journal of public health*, 42(2), 145-152.

Méndez-Salazar, E. O., Ortiz-López, M. G., Granados-Silvestre, M. D. L. Á., Palacios-González, B., & Menjivar, M. (2018). Altered gut microbiota and compositional changes in Firmicutes and Proteobacteria in Mexican undernourished and obese children. *Frontiers in microbiology*, 9, 2494.

Mitani, H., Shirayama, Y., Yamada, T., y Kawahara, R. (2006). Plasma levels of homovanillic acid, 5-hydroxyindoleacetic acid and cortisol, and serotonin turnover in depressed patients. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, 30(3), 531-534.

Moore, G. J., Bebchuk, J. M., Parrish, J. K., Faulk, M. W., Arfken, C. L., Strahl-Bevacqua, J., y Manji, H. K. (1999). Temporal dissociation between lithium-induced

changes in frontal lobe myo-inositol and clinical response in manic-depressive illness. *American journal of psychiatry*, 156(12), 1902-1908.

Morrison, L. D., Smith, D. D., y Kish, S. J. (1996). Brain S-adenosylmethionine levels are severely decreased in Alzheimer's disease. *Journal of neurochemistry*, 67(3), 1328-1331.

Moya, A., y Ferrer, M. (2016). Functional redundancy-induced stability of gut microbiota subjected to disturbance. *Trends in microbiology*, 24(5), 402-413.

Murugesan, S., Ulloa-Martínez, M., Martínez-Rojano, H., Galván-Rodríguez, F. M., Miranda-Brito, C., Romano, M. C., ... & García-Mena, J. (2015). Study of the diversity and short-chain fatty acids production by the bacterial community in overweight and obese Mexican children. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 34(7), 1337-1346.

Naseribafrouei, A., Hestad, K., Avershina, E., Sekelja, M., Linlækken, A., Wilson, R., y Rudi, K. (2014). Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterology & motility*, 26(8), 1155-1162.

Nguyen, T. T., Kosciolk, T., Maldonado, Y., Daly, R. E., Martin, A. S., McDonald, D., ... y Jeste, D. V. (2019). Differences in gut microbiome composition between persons with chronic schizophrenia and healthy comparison subjects. *Schizophrenia research*, 204, 23-29.

O'Mahony, S. M., Clarke, G., Borre, Y. E., Dinan, T. G., y Cryan, J. F. (2015). Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural brain research*, 277, 32-48.

Odamaki, T., Kato, K., Sugahara, H., Hashikura, N., Takahashi, S., Xiao, J. Z., ... & Osawa, R. (2016). Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC microbiology*, 16(1), 1-12.

Ornoy, A., Becker, M., Weinstein-Fudim, L., y Ergaz, Z. (2020). S-adenosine methionine (SAME) and valproic acid (VPA) as epigenetic modulators: special

emphasis on their interactions affecting nervous tissue during pregnancy.

*International journal of molecular sciences*, 21(10), 3721.

Pagliai, G.; Russo, E.; Niccolai, E.; Dinu, M.; Di Pilato, V.; Magrini, A.; ... y Marcucci, R. (2019). Influence of a 3-month low-calorie Mediterranean diet compared to the vegetarian diet on human gut microbiota and SCFA: the CARDIVEG study. *European journal of nutrition* 59, 1-14.

Pardridge, W. M. (1998). Blood-brain barrier carrier-mediated transport and brain metabolism of amino acids. *Neurochemical research*, 23(5), 635-644.

Parracho, H. M., Bingham, M. O., Gibson, G. R., y McCartney, A. L. (2005). Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *Journal of medical microbiology*, 54(10), 987-991.

Persico, A. M., y Napolioni, V. (2013). Urinary p-cresol in autism spectrum disorder. *Neurotoxicology and teratology*, 36, 82-90.

Petty, F. (1994). Plasma concentrations of gamma-aminobutyric acid (GABA) and mood disorders: a blood test for manic depressive disease?. *Clinical chemistry*, 40(2), 296-302.

Picón-Pagès, P., Garcia-Buendia, J., y Muñoz, F. J. (2019). Functions and dysfunctions of nitric oxide in brain. *Biochimica et biophysica acta (BBA)-molecular basis of disease*, 1865(8), 1949-1967.

Pokusaeva, K., Johnson, C., Luk, B., Uribe, G., Fu, Y., Oezguen, N., ... y Versalovic, J. (2017). GABA-producing *Bifidobacterium dentium* modulates visceral sensitivity in the intestine. *Neurogastroenterology & motility*, 29(1), e12904.

Prince, A. L., Ma, J., Kannan, P. S., Alvarez, M., Gisslen, T., Harris, R. A., ... y Aagaard, K. M. (2016). The placental membrane microbiome is altered among subjects with spontaneous preterm birth with and without chorioamnionitis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 214(5), 627-e1.

- Qian, Y., Yang, X., Xu, S., Wu, C., Song, Y., Qin, N., ... y Xiao, Q. (2018). Alteration of the fecal microbiota in Chinese patients with Parkinson's disease. *Brain, behavior, and immunity*, 70, 194-202.
- Rouam, S. (2013). False discovery rate (FDR). *Encyclopedia of systems biology*, 36, 731-732.
- Ríos-Covián, D., Ruas-Madiedo, P., Margolles, A., Gueimonde, M., De Los Reyes-gavilán, C. G., y Salazar, N. (2016). Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health. *Frontiers in microbiology*, 7, 185.
- Roy, A., Pickar, D., Linnoila, M., Doran, A. R., Ninan, P., y Paul, S. M. (1985). Cerebrospinal fluid monoamine and monoamine metabolite concentrations in melancholia. *Psychiatry research*, 15(4), 281-292.
- RStudio Team (2020). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, PBC, Boston, MA URL <http://www.rstudio.com/>.
- Sampson, T. R., y Mazmanian, S. K. (2015). Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell host & microbe*, 17(5), 565-576.
- Sánchez-Quinto, A., Cerqueda-García, D., Falcón, L. I., Gaona, O., Martínez-Correa, S., y Nieto, J. (2020). Gut Microbiome in Children from Indigenous and Urban Communities in México: Different Subsistence Models, Different Microbiomes. *Microorganisms*, 8(10), 1592.
- Scatton, B., Javoy-Agid, F., Rouquier, L., Dubois, B., y Agid, Y. (1983). Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin and their metabolites in Parkinson's disease. *Brain research*, 275(2), 321-328.
- Schwarz, E., Maukonen, J., Hyytiäinen, T., Kieseppä, T., Orešič, M., Sabunciyan, S., ... y Suvisaari, J. (2018). Analysis of microbiota in first episode psychosis identifies preliminary associations with symptom severity and treatment response. *Schizophrenia research*, 192, 398-403.

Seak, C. K., Lin, C. C., Seak, C. J., Hsu, T. Y., y Chang, C. C. (2010). A case of black urine and dark skin—cresol poisoning. *Clinical toxicology*, 48(9), 959-960.

Sharma, R., Venkatasubramanian, P. N., Bárány, M., y Davis, J. M. (1992). Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain in schizophrenic and affective patients. *Schizophrenia research*, 8(1), 43-49.

Shen, Y., Xu, J., Li, Z., Huang, Y., Yuan, Y., Wang, J., ... y Liang, Y. (2018). Analysis of gut microbiota diversity and auxiliary diagnosis as a biomarker in patients with schizophrenia: a cross-sectional study. *Schizophrenia research*, 197, 470-477.

Shimon, H., Agam, G., Belmaker, R. H., Hyde, T. M., y Kleinman, J. E. (1997). Reduced frontal cortex inositol levels in postmortem brain of suicide victims and patients with bipolar disorder. *American journal of psychiatry*, 154(8), 1148-1150.

Silverstone, P. H., McGrath, B. M., y Kim, H. (2005). Bipolar disorder and myo-inositol: a review of the magnetic resonance spectroscopy findings. *Bipolar disorders*, 7(1), 1-10.

Soares-da-Silva, P., & Garrett, M. C. (1990). A kinetic study of the rate of formation of dopamine, 3, 4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) and homovanillic acid (HVA) in the brain of the rat: implications for the origin of DOPAC. *Neuropharmacology*, 29(10), 869-874.

Song, Y., Liu, C., y Finegold, S. M. (2004). Real-time PCR quantitation of clostridia in feces of autistic children. *Applied and environmental microbiology*, 70(11), 6459-6465.

Sonnenburg, E. y Sonnenburg, J. (2019). The Ancestral and Industrialized Gut Microbiota and Implications for Human Health. *Nat. Rev. Genet.* 17, 383–390.

Stevens, B. R., Roesch, L., Thiago, P., Russell, J. T., Pepine, C. J., Holbert, R. C., ... y Triplett, E. W. (2020). Depression phenotype identified by using single nucleotide exact amplicon sequence variants of the human gut microbiome. *Molecular psychiatry*, 1-11.

Swidsinski, A., Dörffel, Y., Loening-Baucke, V., Gille, C., Göktas, Ö., Reißhauer, A., Neuhaus, J., Wylandt, K-H, Guschin, A. y Bock, M. (2017). Reduced mass and diversity of the colonic microbiome in patients with multiple sclerosis and their improvement with ketogenic diet. *Frontiers in microbiology*, 8, 1141.

Szczesniak, O., Hestad, K. A., Hanssen, J. F., y Rudi, K. (2016). Isovaleric acid in stool correlates with human depression. *Nutritional neuroscience*, 19(7), 279-283.

Szyf, M. (2015). Prospects for the development of epigenetic drugs for CNS conditions. *Nature reviews drug discovery*, 14(7), 461-474.

Tajes, M., Ill-Raga, G., Palomer, E., Ramos-Fernández, E., Guix, F. X., Bosch-Morató, M., ... y Muñoz, F. J. (2013). Nitro-oxidative stress after neuronal ischemia induces protein nitrotyrosination and cell death. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2013.

Tatusov, R. L., Koonin, E. V., y Lipman, D. J. (1997). A genomic perspective on protein families. *Science*, 278(5338), 631-637.

Ting, K. K., Brew, B. J., & Guillemin, G. J. (2009). Effect of quinolinic acid on human astrocytes morphology and functions: implications in Alzheimer's disease. *Journal of neuroinflammation*, 6(1), 1-13.

Topping, D. L., y Clifton, P. M. (2001). Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiological reviews*.

Unger, M.; Spiegel, J.; Dillmann, K.; Grundmann, D.; Philippeit, H.; Bürmann, J.; ... y Schäfer, K. (2016). Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism & related disorders*, 32, 66-72.

Umaefulam, V., Kleissen, T., & Barnabe, C. (2022). The representation of Indigenous peoples in chronic disease clinical trials in Australia, Canada, New Zealand, and the United States. *Clinical Trials*, 17407745211069153.

- Valenzuela-González, F., Casillas-Hernández, R., Villalpando, E., & Vargas-Albores, F. (2015). El gen ARNr 16S en el estudio de comunidades microbianas marinas. *Ciencias marinas*, 41(4), 297-313.
- Valles-Colomer, M., Falony, G., Darzi, Y., Tigchelaar, E. F., Wang, J., Tito, R. Y., ... y Claes, S. (2019). The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nature microbiology*, 4(4), 623-632.
- Vazquez-Moreno, M., Perez-Herrera, A., Locia-Morales, D., Dizzel, S., Meyre, D., Stearns, J. C., & Cruz, M. (2021). Association of gut microbiome with fasting triglycerides, fasting insulin and obesity status in Mexican children. *Pediatric Obesity*, 16(5), e12748.
- Vogt, N. M., Kerby, R. L., Dill-McFarland, K. A., Harding, S. J., Merluzzi, A. P., Johnson, S. C., ... y Bendlin, B. B. (2017). Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Scientific reports*, 7(1), 1-11.
- Wang, Z., Klipfell, E., Bennett, B. J., Koeth, R., Levison, B. S., DuGar, B., ... y Wu, Y. (2011). Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*, 472(7341), 57-63.
- Wise, R. A. (2004). Dopamine, learning and motivation. *Nature reviews neuroscience*, 5(6), 483-494.
- Xu, Z., y Knight, R. (2014). Dietary effects on human gut microbiome diversity. *British journal of nutrition*, 113(S1), S1-S5.
- Yatsunencko, T., Rey, F. E., Manary, M. J., Trehan, I., Dominguez-Bello, M. G., Contreras, M., ... y Gordon, J. I. (2012). Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, 486(7402), 222-227.
- Zand, J., Lanza, F., Garg, H. K., & Bryan, N. S. (2011). All-natural nitrite and nitrate containing dietary supplement promotes nitric oxide production and reduces triglycerides in humans. *Nutrition research*, 31(4), 262-269.

Zhuang, Z. Q., Shen, L. L., Li, W. W., Fu, X., Zeng, F., Gui, L., ... y Wang, Y. J. (2018). Gut microbiota is altered in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*, 63(4), 1337-1346.