

# Alimentos fermentados:

## microbiología, nutrición, salud y cultura

Editores:

Alejandro Ferrari

Gabriel Vinderola

Ricardo Weill



ASOCIACIÓN CIVIL DANONE PARA LA NUTRICIÓN, LA SALUD Y LA CALIDAD DE VIDA  
MEMBRO DE LA RED:  
**INSTITUTO DANONE**  
INTERNACIONAL  
REGION CONO SUR



# **ALIMENTOS FERMENTADOS**

MICROBIOLOGÍA, NUTRICIÓN, SALUD Y CULTURA

Tapa y contratapa: Victoria Weill

Diseño de interiores: Blaunt

Edición general: Alejandro Ferrari

Ferrari, Alejandro

Alimentos fermentados : microbiología, nutrición, salud y cultura / Alejandro Ferrari ; Gabriel Vinderola ; Ricardo Weill. - 1a ed . - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Instituto Danone del Cono Sur, 2020.

Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga

ISBN 978-987-25312-2-5

1. Microorganismo. 2. Salud. 3. Alimentación. I. Vinderola, Gabriel. II. Weill, Ricardo. III. Título.

CDD 664.001579

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita de los titulares del copyright, bajo las sanciones establecidas en las leyes, la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático, y la distribución de ejemplares de ella mediante alquiler o préstamo públicos.

1<sup>a</sup> edición, Asociación Civil Danone para la Nutrición, la Salud y la Calidad de Vida, 2020.

© de todas las ediciones

Asociación Civil Danone para la Nutrición,

la Salud y la Calidad de Vida

Moreno 877 - Piso 13 - C.A.B.A.

secretaria@institutodanoneconosur.org

Queda hecho el depósito que previene la Ley 11.723

Impreso en Argentina – Printed in Argentina

# ALIMENTOS FERMENTADOS

MICROBIOLOGÍA, NUTRICIÓN, SALUD Y CULTURA

*Danone Cono Sur // 2020*

*Editores:*

*Alejandro Ferrari*

*Gabriel Vinderola*

*Ricardo Weill*





---

## ÍNDICE

PRÓLOGO	17
<b>• CAPÍTULO 1</b>	
LA FERMENTACIÓN: UNA MIRADA ANTROPOLÓGICA	19
I. INTRODUCCIÓN	21
II. PRINCIPALES HITOS HISTÓRICOS	22
II.A. LOS GRANDES SIMIOS: EL AGRADO POR EL ETANOL	24
II.B. LOS HOMBRES PREHISTÓRICOS Y LAS BEBIDAS ALCOHÓLICAS FERMENTADAS: CERVEZA Y RITUAL	25
III. BEBIDAS Y ALIMENTOS FERMENTADOS EN MESOAMÉRICA Y AMÉRICA DEL SUR: DIVERSIDAD DE PRODUCTOS	26
III.A. EL PULQUE Y EL POZOL: NUTRICIÓN CON Y SIN ALCOHOL	27
III.B. EL CACAO Y EL CHOCOLATE: SABOR, ENERGÍA Y RITUAL	28
III.C. LA LECHE Y LOS PRODUCTOS LÁCTEOS FERMENTADOS: SIN PRESENCIA EN LA AMÉRICA DEL SUR PREHISPÁNICA	29
IV. BEBIDAS Y ALIMENTOS FERMENTADOS EN EL CERCANO ORIENTE	30
IV.A. LA CERVEZA Y EL PAN, BÁSICOS Y SAGRADOS	30
IV.B. EL VINO; LO PERMITIDO Y LO PROHIBIDO	31
IV.C. LAS BEBIDAS FERMENTADAS LÁCTEAS. PRESERVACIÓN Y BENEFICIOS PARA LA SALUD	32
V. PESCADOS FERMENTADOS EN EL ÁRTICO Y ESCANDINAVIA; QUESOS DE CABRA EN AMÉRICA DEL SUR. IMPORTANCIA DE LO SOCIAL	34
VI. ALGUNAS INVARIANTES	35

---

VII. LA REVOLUCIÓN INDUSTRIAL: PÉRDIDAS Y GANANCIAS. LOUIS PASTEUR.	36
VIII. Los ÚLTIMOS 100 AÑOS	38
IX. CONCLUSIONES	39
X. DECLARACIÓN DE POSIBLES CONFLICTOS DE INTERÉS	39
XI. BIBLIOGRAFÍA CITADA	40
 • CAPÍTULO 2	
VARIEDAD DE ALIMENTOS FERMENTADOS EN JAPÓN Y OTROS PAÍSES DEL ESTE ASIÁTICO, Y LOS MICROORGANISMOS INVOLUCRADOS EN SU FERMENTACIÓN	43
I. INTRODUCCIÓN	45
II. BEBIDAS ALCOHÓLICAS	45
II.A. SAKE	45
II.B. SHOCHU	48
II.C. AWAMORI	49
II.D. BEBIDAS ALCOHÓLICAS DE CHINA Y COREA DEL SUR	49
III. CONDIMENTOS FERMENTADOS	50
III.A. MISO (PASTA DE POROTOS DE SOJA)	50
III.B. SHOYU (SALSA DE SOJA)	50
III.C. KUROZU (KUROSU)	51
III.D. CONDIMENTOS FERMENTADOS EN CHINA Y COREA DEL SUR	52
IV. VEGETALES FERMENTADOS	52
IV.A. VEGETALES FERMENTADOS ÚNICOS DE JAPÓN	52
IV.B. VEGETALES FERMENTADOS DE CHINA Y COREA DEL SUR	54
V. OTROS	54
VI. CONCLUSIONES	56
VII. DECLARACIÓN DE POSIBLES CONFLICTOS DE INTERÉS	56
VIII. BIBLIOGRAFÍA CITADA	56

---

## • CAPÍTULO 3

INTRODUCCIÓN A LA MICROBIOTA INTESTINAL: SU ROL EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD	61
I. INTRODUCCIÓN	63
II. LA MICROBIOTA INTESTINAL, UN ÓRGANO ÚNICO	63
III. COMPOSICIÓN Y DISTRIBUCIÓN	65
IV. CONFORMACIÓN Y EVOLUCIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL	68
V. FUNCIONES DE LA MICROBIOTA INTESTINAL	74
V.A. FUNCIONES INMUNOLÓGICAS	74
V.B. FUNCIONES ESTRUCTURALES	76
V.C. FUNCIONES NUTRICIONALES	78
V.D. FUNCIONES METABÓLICAS.	79
VI. LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA SALUD Y EN LA ENFERMEDAD	81
VII. ENFERMEDAD Y MICROBIOTA INTESTINAL	82
VII.A. INTRUSOS MICROBIANOS EN EL TRACTO GASTRO-INTESTINAL (TGI)	82
VII.B. ALTERACIONES DEL TGI	83
VIII. ¿CÓMO LOGRAR UNA MBT SANA?	88
IX. CONCLUSIONES	89
X. DECLARACIÓN DE POSIBLES CONFLICTOS DE INTERÉS	89
XI. BIBLIOGRAFÍA CITADA	89

## • CAPÍTULO 4

CONSUMO DE LECHE FERMENTADA PROBIÓTICAS Y SU IMPACTO SOBRE EL SISTEMA INMUNE	97
I. INTRODUCCIÓN	99
II. ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA INMUNE DE MUCOSA INTESTINAL	99
II.A. INDUCCIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE EN EL INTESTINO	101
III. PROBIÓTICOS Y SALUD	102

---

III.A. PROBIÓTICOS EN LA MODULACIÓN DEL SISTEMA INMUNE INTESTINAL	103
III.B. PROBIÓTICOS Y SUS EFECTOS SOBRE CÉLULAS DEL TIMO	107
IV. DECLARACIÓN DE POSIBLES CONFLICTOS DE INTERÉS	108
V. BIBLIOGRAFÍA CITADA	108

## • CAPÍTULO 5

LECHES FERMENTADAS, YOGURES Y PROBIÓTICOS	117
I. UNA INTRODUCCIÓN A LA TRANSFORMACIÓN DE LA LECHE EN YOGUR	119
II. ¿CÓMO EMPEZÓ EL HOMBRE A CONSUMIR LECHES FERMENTADAS Y YOGURES?	119
III. EL RECORRIDO DEL YOGUR DESDE LA ANTIGÜEDAD HASTA NUESTROS DÍAS	120
IV. PROBIÓTICOS: DE ARGENTINA AL MUNDO	121
V. LECHES FERMENTADAS Y YOGURES CON PROBIÓTICOS	122
VI. RECUENTO DE CÉLULAS VIABLES DE PROBIÓTICOS EN YOGURES	124
VII. EL YOGUR Y SU POTENCIAL RELEVANCIA EN LAS GUÍAS ALIMENTARIAS.	125
VIII. CONCEPCIONES POPULARIZADAS ENTORNO AL YOGUR: ANTIBIÓTICOS, CADENA DE FRÍO Y RIESGO DE SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO	127
IX. CONCLUSIONES	130
X. DECLARACIÓN DE POSIBLES CONFLICTOS DE INTERÉS	130
XI. BIBLIOGRAFÍA CITADA	131

## • CAPÍTULO 6

EL KEFIR Y LOS ALIMENTOS FERMENTADOS ARTESANALES	135
I. INTRODUCCIÓN	137
II. EL KEFIR	137
III. EFECTOS BENEFICIOSOS SOBRE LA SALUD ATRIBUIDOS AL KEFIR	142
IV. KEFIR DE AGUA	145
V. KOMBUCHA	149
VI. CONCLUSIONES	152

---

VII. DECLARACIÓN DE POSIBLES CONFLICTOS DE INTERÉS	153
VIII. BIBLIOGRAFÍA CITADA	153

## • CAPÍTULO 7

### EMBUTIDOS FERMENTADOS CÁRNICOS: CONTRIBUCIÓN DE BACTERIAS LÁCTICAS EN LA CALIDAD GLOBAL

I. INTRODUCCIÓN	167
II. EMBUTIDOS FERMENTADOS Y CURADOS	168
III. FUNCIÓN DE LOS ADITIVOS EN LA ELABORACIÓN DE EMBUTIDOS FERMENTADOS	169
IV. TIPOS DE EMBUTIDOS FERMENTADOS	169
V. MADURACIÓN DE EMBUTIDOS FERMENTADOS; IMPORTANCIA DE LA PROTEÓLISIS CÁRNICA	170
VI. MICROBIOTA DE LOS EMBUTIDOS FERMENTADO-CURADOS	171
VI.A. BACTERIAS LÁCTICAS EN EMBUTIDOS FERMENTADOS ESPONTÁNEAMENTE	172
VI.B. COCOS GRAM POSITIVOS, CATALASA POSITIVOS, EN EMBUTIDOS FERMENTADOS ESPONTÁNEAMENTE	173
VII. CULTIVOS INICIADORES PARA PRODUCTOS CÁRNICOS	174
VII.A. PROPIEDADES DE LOS CULTIVOS INICIADORES	174
VII.B. CULTIVOS INICIADORES AUTÓCTONOS	175
VII.B.1. <i>LACTOBACILLUS CURVATUS</i> CRL705, UNA CEPA AUTÓCTONA ARGENTINA	176
VIII. CARNES FERMENTADAS EN AMÉRICA LATINA	177
IX. SITUACIÓN DEL SECTOR PRODUCTOR DE EMBUTIDOS EN ARGENTINA	177
X. TENDENCIAS DE CONSUMO DE EMBUTIDOS FERMENTADOS	178
XI. PARÁMETROS FISICOQUÍMICOS, MICROBIOLÓGICOS Y ORGANOLÉPTICOS COMO DESCRIPTORES DE CALIDAD EN EMBUTIDOS FERMENTADOS ARGENTINOS	179
XII. EVOLUCIÓN DE LA PROTEÓLISIS DURANTE LA FERMENTACIÓN Y MADURACIÓN DE EMBUTIDOS FERMENTADOS ARGENTINOS	181
XIII. CONTRIBUCIÓN DE UN CULTIVO INICIADOR AUTÓCTONO A LA PROTEÓLISIS CÁRNICA, ESTUDIOS <i>IN VITRO</i>	182

---

<b>XIV. ROL DEL CULTIVO INICIADOR AUTÓCTONO EN LA CALIDAD DE EMBUTIDOS FERMENTADOS ELABORADOS EN PLANTA PILOTO</b>	<b>186</b>
<b>XV. CONCLUSIONES</b>	<b>187</b>
<b>XVI. DECLARACIÓN DE POSIBLES CONFLICTOS DE INTERÉS</b>	<b>188</b>
<b>XVII. BIBLIOGRAFÍA CITADA</b>	<b>188</b>
 • <b>CAPÍTULO 8</b>	
<b>FERMENTACIÓN LÁCTICA DE CEREALES Y GRANOS ANCESTRALES ANDINOS</b>	<b>195</b>
I. INTRODUCCIÓN	197
II. CEREALES	198
III. PSEUDOCEREALES	200
IV. FERMENTACIÓN	201
IV.A. FERMENTACIÓN DE CEREALES Y PSEUDOCEREALES	202
IV.A.1. MASA MADRE	202
V. ALIMENTOS FERMENTADOS DERIVADOS DE CEREALES	209
V.A. PANIFICADOS	209
V.B. PASTAS	210
V.C. ALIMENTOS Y BEBIDAS AFRICANOS TRADICIONALES DERIVADOS DE CEREALES FERMENTADOS	212
V.D. ALIMENTOS Y BEBIDAS LATINOAMERICANOS TRADICIONALES DERIVADOS DE CEREALES FERMENTADOS	216
VI. CONCLUSIONES	218
VII. DECLARACIÓN DE POSIBLES CONFLICTOS DE INTERÉS	218
VIII. BIBLIOGRAFÍA CITADA	218
 • <b>CAPÍTULO 9</b>	
<b>HORTALIZAS Y LEGUMBRES FERMENTADAS</b>	<b>231</b>
I. INTRODUCCIÓN	233
II. EL LABERINTO METABÓLICO DE LA FERMENTACIÓN DE VEGETALES	234

---

<b>III. EL ARTE O LA CIENCIA DE FERMENTAR VEGETALES</b>	239
<b>III.A. FERMENTACIÓN ESPONTÁNEA</b>	240
<b>III.B. FERMENTACIÓN CONTROLADA</b>	242
<b>IV. MODALIDADES DE FERMENTACIÓN DE LOS VEGETALES</b>	245
<b>IV.A. FERMENTACIÓN SUMERGIDA (FSm)/ FERMENTACIÓN LÍQUIDA (FL)</b>	245
<b>IV.A.1. SALADO EN SECO</b>	246
<b>IV.A.2. SALADO EN SALMUERA</b>	246
<b>IV.A.3. VEGETALES FERMENTADOS NO SALADOS</b>	247
<b>IV.B. FERMENTACIÓN EN SUSTRATO SÓLIDO (FSS)</b>	247
<b>V. LAS ESTRELLAS DEL MERCADO: VEGETALES FERMENTADOS TRADICIONALES Y EMERGENTES</b>	249
<b>V.A. PEPINOS CHICOS O PEPINILLOS</b>	250
<b>V.B. CHUCRUT</b>	250
<b>V.C. ACEITUNAS</b>	251
<b>V.D. SALSA DE SOJA</b>	252
<b>V.E. KIMCHI</b>	253
<b>V.F. SILOS PARA CONSUMO ANIMAL</b>	254
<b>V.G. LEGUMBRES FERMENTADAS</b>	256
<b>V.H. VEGETALES FERMENTADOS DE AMÉRICA LATINA</b>	258
<b>VI. CONCLUSIÓN</b>	258
<b>VII. DECLARACIÓN DE POSIBLES CONFLICTOS DE INTERÉS</b>	259
<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA CITADA</b>	259
 <b>• CAPÍTULO 10</b>	
<b>FERMENTACIÓN DE JUGOS Y BEBIDAS A BASE DE FRUTAS</b>	273
<b>I. LAS FRUTAS COMO ALIMENTO Y SUS EFECTOS BENÉFICOS PARA LA SALUD</b>	275
<b>II. DESAFÍOS A SUPERAR PARA INCREMENTAR EL CONSUMO DE FRUTAS</b>	278
<b>III. FERMENTACIÓN LÁCTICA DE FRUTAS COMO ALTERNATIVA DE PRESERVACIÓN Y DE VALOR</b>	
<b>AGREGADO</b>	279

---

<b>IV. COMPUESTOS FENÓLICOS EN FRUTAS</b>	<b>281</b>
IV.A. METABOLISMO DE LOS CF POR BAL	282
IV.B. METABOLISMO DE ÁCIDOS FENÓLICOS: UNA VENTAJA ENERGÉTICA	284
<b>V. FORMACIÓN DE COMPUESTOS DE AROMA EN JUGOS DE FRUTAS FERMENTADAS</b>	<b>285</b>
<b>VI. BACTERIAS PROBIÓTICAS EN JUGOS DE FRUTA</b>	<b>287</b>
<b>VII. ALIMENTOS FERMENTADOS ARTESANALES Y COMERCIALES A BASE DE FRUTAS</b>	<b>290</b>
VII.A. VINO: LA BEBIDA ALCOHÓLICA FERMENTADA A BASE DE JUGO DE UVA MUNDIALMENTE ACEPTADA	292
VII.A.1. PRODUCCIÓN DE VINO EN ARGENTINA	292
VII.A.2. COMPOSICIÓN DEL MOSTO DE UVA Y VINO	293
VII.A.3. TIPOS DE FERMENTACIONES QUE OCURREN DURANTE LA VINIFICACIÓN	294
VII.A.4. IMPORTANCIA DE LAS BAL EN LA PRODUCCIÓN DEL VINO	294
VII.A.5. ESTRATEGIAS DE INOCULACIÓN: FERMENTACIÓN SECUENCIAL VS. SIMULTÁNEA	295
<b>VIII. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS</b>	<b>295</b>
<b>IX. DECLARACIÓN DE POSIBLES CONFLICTOS DE INTERÉS</b>	<b>296</b>
<b>X. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>296</b>

## • CAPÍTULO 11

<b>LEVADURAS EN CERVEZA Y PANIFICADOS, APORTES DESDE LA PATAGONIA ARGENTINA</b>	<b>307</b>
<b>I. BREVE HISTORIA DE LA CERVEZA Y EL PAN</b>	<b>309</b>
I.A. PRODUCCIÓN DE CERVEZA	309
I.B. PRODUCCIÓN DE PAN	312
<b>II. LEVADURAS ASOCIADAS A PAN Y CERVEZA</b>	<b>313</b>
II.A. LEVADURAS DE LA CERVEZA	313
II.A.1. LEVADURAS <i>ALE</i>	313
II.A.2 LEVADURAS <i>LAGER</i>	314
II.B. LEVADURAS DEL PAN	315

---

III. EL CASO DEL HÍBRIDO <i>LAGER</i> Y SUS ORÍGENES PATAGÓNICOS	316
IV. ALIMENTOS FERMENTADOS CON <i>S. EUBAYANUS</i> : EL DESAFÍO DE LA VINCULACIÓN PÚBLICO-PRIVADA	317
V. DECLARACIÓN DE POSIBLES CONFLICTOS DE INTERÉS	319
VI. BIBLIOGRAFÍA CITADA	320
 • CAPÍTULO 12	
EL PAPEL DE LOS ALIMENTOS FERMENTADOS EN LA ALIMENTACIÓN	323
I. INTRODUCCIÓN	325
II. LA FERMENTACIÓN DE LOS ALIMENTOS: CULTURA, GASTRONOMÍA Y CIENCIA	326
III. BENEFICIOS NUTRICIONALES DE LOS ALIMENTOS FERMENTADOS	328
III.A. LECHE FERMENTADA Y PRODUCTOS LÁCTEOS FERMENTADOS	330
III.B. CEREALES FERMENTADOS	331
III.C. LEGUMBRES FERMENTADAS	332
IV. ALIMENTOS FERMENTADOS MÁS ALLÁ DE SUS BENEFICIOS NUTRICIONALES	333
V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	334
VI. AGRADECIMIENTOS	335
VII. DECLARACIÓN DE POSIBLES CONFLICTOS DE INTERÉS	335
VIII. BIBLIOGRAFÍA CITADA	335
 • CAPÍTULO 13	
ROL DEL ÁCIDO LÁCTICO EN LOS EFECTOS BENÉFICOS DE LOS ALIMENTOS FERMENTADOS	341
I. INTRODUCCIÓN	343
II. ROL DEL LACTATO SOBRE CÉLULAS INMUNES	345
III. EFECTO DEL LACTATO SOBRE LA BIOLOGÍA EPITELIAL	347
IV. MECANISMOS DE ACCIÓN DEL LACTATO	349
IV.A. MODIFICACIÓN DEL METABOLISMO CELULAR	349

---

IV.B. EL LACTATO COMO MOLÉCULA DE SEÑALIZACIÓN: ROL DEL GPR81	351
IV.C. EL LACTATO COMO MODIFICADOR DE LA EXPRESIÓN GÉNICA Y SU PARTICIPACIÓN EN PROCESOS DE REPARACIÓN DEL ADN	352
V. CONCLUSIONES	354
VI. DECLARACIÓN DE POSIBLES CONFLICTOS DE INTERÉS	354
VII. BIBLIOGRAFIA	354

## • CAPÍTULO 14

SEGURIDAD MICROBIOLÓGICA DE LOS ALIMENTOS FERMENTADOS	359
I. INTRODUCCIÓN Y CONCEPTOS GENERALES	361
II. SEGURIDAD MICROBIOLÓGICA DE LOS ALIMENTOS FERMENTADOS	365
III. SUGERENCIAS PARA ELABORAR ALIMENTOS FERMENTADOS SEGUROS	367
III.A. UTILIZAR AGUA Y MATERIAS PRIMAS SEGURAS	367
III.B. MANTENER LA LIMPIEZA	368
III.B.1. LAVAR Y DESINFECTAR LAS MATERIAS PRIMAS QUE SE UTILIZARÁN	369
III.B.2. TRABAJAR SOBRE SUPERFICIES LIMPIAS	370
III.B.3. PROTEGER LOS ALIMENTOS Y LAS ÁREAS DE ELABORACIÓN DE LAS PLAGAS, MASCOTAS Y OTROS ANIMALES	370
III.C. SEPARAR ALIMENTOS CRUDOS Y COCIDOS	371
III.D. TRATAR TÉRMICAMENTE LOS ALIMENTOS QUE ASÍ LO REQUIERAN	371
III.E. MANTENER LOS ALIMENTOS A TEMPERATURAS SEGURAS	372
III.F. UTILIZAR MATERIALES DE GRADO ALIMENTICIO	372
III.G. UTILIZAR CULTIVOS INICIADORES ADECUADOS	373
III.H. ADICIONAR UNA CONCENTRACIÓN SALINA ADECUADA	374
III.I. CONTROLAR TIEMPOS, TEMPERATURAS Y CONDICIONES DE FERMENTACIÓN	374
III.J. ROTULAR LOS ALIMENTOS FERMENTADOS ELABORADOS	375
IV. DECLARACIÓN DE POSIBLES CONFLICTOS DE INTERÉS	377
V. BIBLIOGRAFÍA CITADA	377

---

## • CAPÍTULO 15

ALIMENTOS FERMENTADOS Y ENFERMEDADES CRÓNICAS NO TRANSMISIBLES: UNA REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA	381
I. INTRODUCCIÓN	383
II. ALIMENTOS FERMENTADOS EN EL MANEJO Y ENFERMEDADES INMUNOLÓGICAS	385
III. ALIMENTOS FERMENTADOS, SÍNDROME METABÓLICO Y DIABETES MELLITUS TIPO 2	385
IV. ALIMENTOS FERMENTADOS E HIPERTENSIÓN ARTERIAL	386
V. ALIMENTOS FERMENTADOS Y EXCESO DE PESO	387
VI. APROXIMACIÓN AL IMPACTO ECONÓMICO POTENCIAL DE LA PROMOCIÓN DEL CONSUMO DE CIERTOS ALIMENTOS FERMENTADOS SOBRE LOS SISTEMAS DE SALUD PÚBLICOS Y PRIVADOS	388
VII. DECLARACIÓN DE POSIBLES CONFLICTOS DE INTERÉS	389
VIII. BIBLIOGRAFÍA CITADA	389

## • CAPÍTULO 16

LA FERMENTACIÓN Y LA GASTRONOMÍA UN COCINERO ENTRE LOS CIENTÍFICOS, UN CIENTÍFICO ENTRE LOS COCINEROS	395
I. MARTÍN RUSSO POR MARTÍN RUSSO	397
I.A. EL CAMINO A LA COCINA	397
I.B. ORDEN Y DISCIPLINA: MUGARITZ	399
I.C. LA PARTIDA DE FERMENTOS	401
II. LOS ALIMENTOS FERMENTADOS, AQUÍ Y AHORA	401
II.A. ¿QUÉ IMPLICA FERMENTAR ALIMENTOS?	401
II.B. ¿QUÉ ALIMENTOS FERMENTADOS SE CONSUMEN EN LA ARGENTINA, Y EN LA REGIÓN?	402
II.C. EN BUSCA DE LA VANGUARDIA DE LA FERMENTACIÓN	404
II.D. LA ESTANDARIZACIÓN COMO META	406
III. LAS FRONTERAS: INVESTIGACIÓN Y FUTURO DE LA FERMENTACIÓN GASTRONÓMICA	407
IV. DECLARACIÓN DE POSIBLES CONFLICTOS DE INTERÉS	407
V. BIBLIOGRAFÍA CITADA	408

## ROL DEL ÁCIDO LÁCTICO EN LOS EFECTOS BENÉFICOS DE LOS ALIMENTOS FERMENTADOS

**Agustina J. Errea**

*aquinohaynadie2@gmail.com*

• *Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos IIFP – CONICET – Universidad Nacional de La Plata*

**Martín Rumbo**

*rumbo.martin@gmail.com*

• *Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos IIFP – CONICET – Universidad Nacional de La Plata*

### RESUMEN

El ácido láctico fue considerado durante muchos años como un producto de desecho del metabolismo energético. Sin embargo, en los últimos años se han descubierto distintos mecanismos de acción y propiedades bioactivas del lactato, que están cambiando de manera drástica su consideración en las ciencias biomédicas. Se ha acumulado evidencia que indica que el ácido láctico, en dosis adecuadas tales como las encontradas en el intestino proximal, tiene capacidad de modular procesos inflamatorios y de activar la inmunidad innata. A su vez, también es capaz de inducir una respuesta inmune regulatoria, necesaria para el mantenimiento de la homeostasis gastrointestinal. El descubrimiento de receptores de membrana que reconocen el lactato y generan señales intracelulares como el GPR81, el reconocimiento de que el lactato puede modular la expresión génica a través de sus efectos sobre la modificación postraduccional de histonas modificando la estructura de la cromatina, y el rol del lactato como modulador de activación de células inmunes a partir de la modulación de su reprogramación metabólica, son conocimientos que traen una nueva visión sobre las capacidades de esta molécula. Por otra parte, el reconocimiento de que muchos productos fermentados tienen como elemento en común altos niveles de lactato, en concentraciones similares o mayores a las compatibles con su bioactividad, refuerza la hipótesis de que alguna

de las propiedades beneficiosas atribuibles al consumo de alimentos fermentados está relacionada con la presencia de lactato en los mismos. En el presente capítulo se desarrollarán estos conceptos que están aportando nueva evidencia sobre como el consumo de alimentos fermentados contribuye a mejorar la salud.

## I. INTRODUCCIÓN

El ácido láctico es uno de los metabolitos presente en concentraciones relativamente elevadas en la mayoría de los alimentos fermentados. El ácido láctico es producto del metabolismo fermentativo de los microorganismos que realizan la fermentación de los alimentos a partir de distintos sustratos fermentables presentes en los ingredientes de partida, sean estos vegetales, carnes, lácteos u otras variedades. La producción de ácido láctico depende de las características metabólicas de los microorganismos que realizan la fermentación y de los sustratos que se utilicen en la fermentación. Las bacterias lácticas se encuentran entre los microorganismos principales responsables de la fermentación de alimentos y en su mayoría realizan la fermentación láctica como vía principal [1]. Es por ello que distintos alimentos fermentados contienen cantidades significativas de ácido láctico, independientemente del tipo de sustrato fermentado de origen (ver Tabla 1). El ácido láctico además de ser responsable de algunas de las características organolépticas de los alimentos fermentados, tiene una serie de propiedades bioactivas que discutiremos en el presente capítulo, que en parte pueden explicar algunos de los beneficios a la salud del consumidor que aportan los productos fermentados.

**Tabla 1.** Contenido de ácido láctico de distintos alimentos fermentados.

Producto	Material fermentado	Concentración de ácido láctico [g/L]	Concentración de ácido láctico [mM]
Chucrut	Vegetal	17 a 23	188 a 255
Pepinillos	Vegetal	6 a 10	66 a 111
Aceitunas	Vegetal	4 a 7	44 a 77
Kimchi	Vegetal	4 a 8	44 a 88
Yogur	Leche	10	111
Kefir	Leche	10 a 15	111 a 165
Kombucha	Te azucarado	0,2	2,2

En el tracto gastrointestinal el ácido láctico se presentará en forma conjugada o disociada, dependiendo del pH. En entornos de pH menor que 3, básicamente en el estómago, el ácido láctico se mantiene como ácido conjugado, sin carga neta. Esto aumenta su capacidad de difusión a través de membranas, lo que explica su poder microbicida. Por otra parte, a partir del pasaje al intestino delgado y por el resto del tránsito por el tracto gastrointestinal, se mantendrá en su forma disociada como lactato. Su absorción e ingreso al compartimento intracelular se realiza a través de distintos transportadores de la familia de los MCT (transportadores de ácidos monocarboxílicos), compartidos con otros metabolitos, que funcionan co-transportando la forma aniónica junto con un ión H<sup>+</sup> [2]. Por lo tanto, muchas de las propiedades biológicas del ácido láctico ingerido con los alimentos fermentados, responderán a

las capacidades bioactivas del lactato, tanto en el intestino como en otros compartimentos del organismo.

Como ocurre con todas las sustancias, los efectos biológicos dependerán de la concentración de la molécula bioactiva. En el caso de lactato, los mayores niveles se encuentran en los alimentos fermentados (ver Tabla 1), pudiendo llegar a niveles de 100 mM o mayores en productos como el chucrut, así como en el kefir y otros lácteos fermentados, dependiendo de las condiciones de fermentación. Estas concentraciones van disminuyendo con el mezclado de alimentos y jugos gástricos, y con el avance a lo largo del tracto gastrointestinal, la absorción –principalmente a nivel de intestino delgado– hace que la concentración de lactato disminuya. No existen muchos datos reportados en humanos, siendo la mayoría en animales de producción, tales como porcinos y bovinos y también en animales de laboratorio. En estos casos, las concentraciones de lactato son mayores en el intestino delgado, del orden de 20 a 50 mM, tendiendo a ser máximas en la porción distal del intestino delgado en animales adultos [3]. En todos los casos estudiados se ha encontrado una importante influencia de la dieta en los niveles de lactato en las distintas porciones del tracto gastrointestinal, pero con el mismo patrón de distribución relativo [4]. En general se observa una disminución de los niveles de lactato en el ciego y en el colon, con respecto al intestino delgado, principalmente por el consumo de lactato como sustrato de las diversas poblaciones microbianas del intestino grueso, que se caracterizan por la fermentación del lactato y generación de ácidos grasos de cadena corta, que se encuentran en mayores concentraciones en el intestino grueso (acetato, propionato y butirato) [5].

Si bien hay menos información y solamente procedente de algunos estudios en porcinos, es muy interesante que los niveles de lactato en el tracto gastrointestinal son máximos durante la lactancia y en este caso los niveles mayores se encuentran en duodeno e intestino delgado proximal, disminuyendo luego hasta el íleon y siendo menores aun en intestino grueso [4]. Presumiblemente, la fermentación de la lactosa de la leche por poblaciones de lactobacilos que se encuentran entre los primeros colonizadores del tracto gastrointestinal y constituyen la población mayoritaria en las porciones proximales del intestino delgado, contribuye a los elevados niveles de lactato en el intestino durante la lactancia. Como veremos más adelante, las propiedades bioactivas del lactato, estimulando circuitos homeostáticos, pueden tener importancia en estas primeras etapas de la vida, en la que se establecen circuitos de tolerancia frente a antígenos alimentarios, principalmente por mecanismos que operan en el intestino delgado proximal, en donde los niveles de lactato serán máximos durante la lactancia.

A lo largo del capítulo se describirán las evidencias existentes sobre la capacidad del lactato de modular procesos inmunológicos en distintos blancos celulares/procesos, siendo los tres principales las células mieloides/inmunidad innata, células T regulatorias/ inmunidad adaptativa y los enterocitos/biología del epitelio intestinal.

Por otra parte, se abordarán los principales mecanismos por los cuales el lactato puede estar generando estos efectos: modulación a través del receptores acoplados

a proteínas G (*G-protein coupled receptors*, GPCRs), inhibición de la reprogramación metabólica y efectos sobre la arquitectura de la cromatina (inhibición de histona deacetilasas y modificación directa o lactilación de histonas).

## II. ROL DEL LACTATO SOBRE CÉLULAS INMUNES

Entre las propiedades bioactivas del lactato se ha descripto su capacidad de regular la funcionalidad del sistema inmune a través de su accionar sobre distintos tipos celulares, incluyendo células de origen mieloide, linfoide y células de epitelio intestinal.

Distintos trabajos han señalado la capacidad del lactato de limitar la activación de monocitos, macrófagos y células dendríticas inducida por la señalización a través de distintos receptores centrales de la respuesta inmune innata. En monocitos, el lactato limita la activación provocada por LPS promoviendo cambios cuali-cuantitativos en los perfiles de expresión génica, con un incremento tardío de citoquinas y quimoquinas pro-inflamatorias. Estos efectos fueron atribuidos a modificaciones cinéticas en los eventos de transducción de señales, en particular de una de las vías centrales que controlan la inflamación: la activación del factor NFkB [6]. También se ha descripto su efecto modulador en macrófagos, limitando la expresión de citoquinas pro-inflamatorias, receptores de la inmunidad innata y moléculas coestimulatorias en respuesta al tratamiento con LPS [7]. Este efecto anti-inflamatorio ha sido correlacionado con el rol protector de la administración del lactato en modelos experimentales de lesión hepática y pancreática en donde disminuye la activación de vías inflamatorias como la mencionada NFkB y la activación de procesos intracelulares que magnifican la inflamación, como lo es el ensamblado del “inflamósoma”, un complejo multienzimático central en la liberación de citoquinas inflamatorias en células macrofágicas [8].

Además de modular la activación pro-inflamatoria de células mieloídes, el lactato también puede condicionar los procesos de diferenciación celular y adquisición de perfiles funcionales. Así, es capaz de promover la inducción de células mieloídes supresoras y limitar la diferenciación de monocitos a células dendríticas y macrofágicas [9, 10]. También se ha descripto su participación en la polarización de macrófagos hacia un perfil M2 vinculado a funciones anti-inflamatorias y de reparación tisular [11]. Este último efecto involucra la participación del factor de transcripción HIF-1 $\alpha$ , regulador central de las adaptaciones fisiológicas a situaciones de hipoxia con gran impacto en la funcionalidad inmune y el mantenimiento de la barrera epitelial [11, 12].

El lactato ha mostrado ser capaz de limitar los procesos de diferenciación de células dendríticas, quienes son las células presentadoras de antígeno por excelencia, capaces de instruir el perfil de respuesta y activación de linfocitos T. Por otra parte, la funcionalidad de las células dendríticas es influenciada por este metabolito limitando la expresión de citoquinas pro-inflamatorias y moléculas co-estimulatorias e incrementando la secreción de la citoquina regulatoria IL10 [13, 14]. Este efecto inmunorregulador

también incluye la limitación de producción de citoquinas como interferón alfa (IFN  $\alpha$ ), una de las citoquinas de importancia funcional en la respuesta inmune [15].

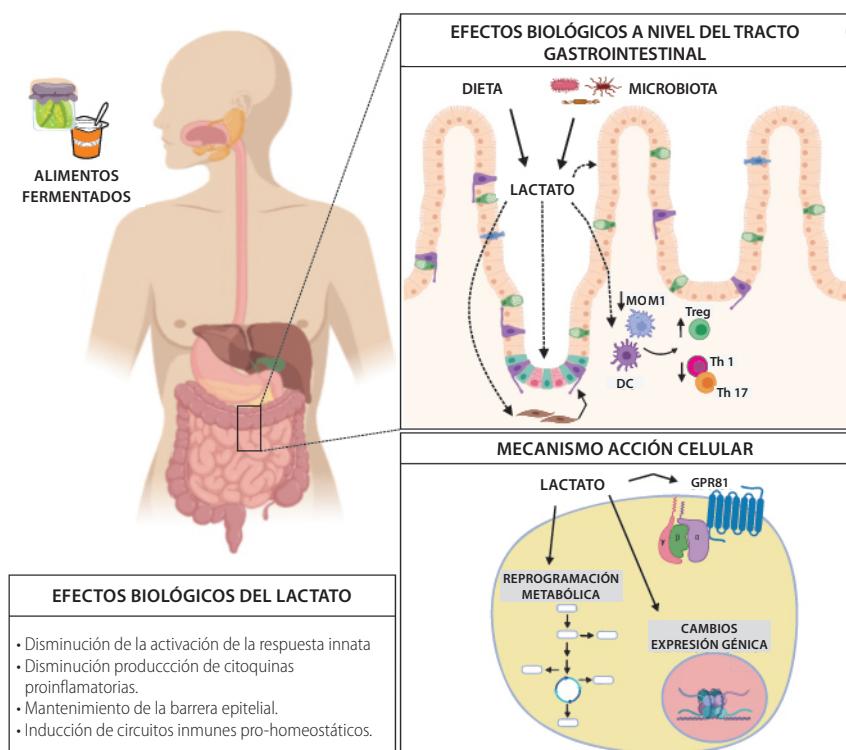
A través de modulación de la funcionalidad de células dendríticas, el lactato puede condicionar el proceso de instauración de la respuesta inmune adaptativa y sus características. Así, por ejemplo, el efecto inmuno-regulador sobre células dendríticas involucra además la capacidad de promover un perfil pro-tolerogénico mediante el aumento del metabolismo del triptófano y la producción de kinurenina favoreciendo la inducción de células T regulatorias (CD3+CD4+CD25+ Foxp3+) y su función supresora [15]. De esta manera el lactato no solo ejerce funciones anti-inflamatorias, sino que además favorece la instauración de perfiles pro-tolerogénicos, modificando así las características de la respuesta inmune adaptativa establecida. Ambos efectos han sido observados también en el entorno de la mucosa intestinal en donde células dendríticas y macrófagos participan activamente en el balance entre el establecimiento de respuestas inmunológicas regulatorias e inflamatorias. En este contexto se ha observado que la señalización a través del receptor del lactato en células dendríticas y macrófagos limita la producción de citoquinas pro-inflamatorias y promueve la expresión de factores inmunoreguladores entre los que se encuentran IL-10, el ácido retinoico y la expresión de IDO (*Indoleamine-pyrrole 2,3-dioxygenase*), la enzima que cataliza el paso limitante del metabolismo del triptófano y la producción de kinurenina. Estos cambios funcionales favorecen el establecimiento de circuitos homeostáticos, incrementando la diferenciación de células T regulatorias en la mucosa colónica, y una disminución en el número de células T efectoras de perfiles inflamatorios. Este efecto resulta relevante no solo en situaciones de homeostasis sino que además contribuye a limitar la inflamación y la patología observadas en situaciones de colitis experimental [16, 17].

Además de la modulación de la respuesta inmune adaptativa mediante el condicionamiento del perfil funcional de células presentadoras de antígeno, el lactato puede ejercer su rol modulador de la respuesta adaptativa actuando en forma directa sobre los linfocitos T. Se ha descripto su capacidad de condicionar los perfiles de activación de células T CD4+ *naive* limitando la polarización hacia perfiles T inflamatorios y favoreciendo la inducción de células T regulatorias en un mecanismo que implica la participación de transportadores de monocarboxilatos presentes en la membrana plasmática [18]. Además de impactar en los procesos de activación y polarización funcional de células T el lactato también puede suprimir en forma activa la proliferación y actividad de células T efectoras [19, 20]. Su capacidad supresora se ha observado tanto para células efectoras T CD4+ como para células T CD8+ [21]. A diferencia de lo que ocurre en células T efectoras que presentan un metabolismo predominantemente glicolítico, las células T regulatorias mantienen un metabolismo oxidativo lo que les permite mantener su funcionalidad en presencia de altos niveles de lactato en el medio extracelular [19].

De esta forma, el lactato actúa como una molécula inmuno-reguladora promoviendo el establecimiento de circuitos celulares y moleculares capaces de limitar la

respuesta pro-inflamatoria y favorecer la inducción de respuestas regulatorias o tolerogénicas. Los mecanismos involucrados en esta funcionalidad son diversos, pudiendo depender del entorno tisular y el tipo celular (ver Figura 1).

**Figura 1.** Efectos biológicos del lactato a nivel del tracto gastrointestinal y mecanismos de acción a nivel celular y molecular.



El lactato presente en los productos fermentados contribuye al pool de lactato presente en la luz del tracto gastrointestinal, el cual ejerce su acción sobre distintos blancos celulares, básicamente el epitelio intestinal, células dendríticas, macrófagos y linfocitos. Los mecanismos de acción sobre las distintas células pueden ser por señalización a partir del receptor GPR81, por modulación de la reprogramación metabólica o por control de expresión de genes actuando de distinta manera sobre las modificaciones postraduccionales de las histonas.

### III. EFECTO DEL LACTATO SOBRE LA BIOLOGÍA EPITELIAL

El epitelio intestinal es un actor central en el mantenimiento de la homeostasis intestinal. Además de funcionar como una barrera física frente a los estímulos que tienen acceso al organismo a través de la vía oral, es un componente integral de la inmunidad innata que funciona como un centro integrador de señales, capaz de coordinar el funcionamiento y el balance de la respuesta inmunológica mucosal. Entre los

mecanismos de diálogo microbiota-hospedador, los metabolitos microbianos han mostrado distintos efectos sobre la funcionalidad epitelial. El lactato ha sido identificado como un metabolito central en las propiedades inmunomodulatorias de la fracción no microbiana del kefir sobre las células de epitelio intestinal [22]. Esta molécula es capaz de disminuir la activación inflamatoria, limitando la activación del factor de transcripción NFkB y la producción de citoquinas y quimoquinas pro-inflamatorias [21]. El efecto anti-inflamatorio del lactato sobre el epitelio intestinal es un fenómeno general, independiente del estímulo pro-inflamatorio considerado [14].

Con el fin de mantener la integridad de la barrera y la homeostasis intestinal, el epitelio se renueva continuamente cada 3 a 5 días. Este proceso involucra la proliferación y diferenciación de células madre intestinales, acompañado de eventos de migración celular desde la base de la cripta, donde se ubican las células madre, hacia la punta de la vellosidad, en la cual se encuentran las células diferenciadas terminalmente. A partir de las células madre se diferencian las distintas células del epitelio: los enterocitos asociados a las funciones absortivas, las células de Paneth encargadas de la producción de péptidos antimicrobianos, las células de goblet productoras del mucus, las células enteroendócrinas productoras de distintas hormonas modulatorias de funciones digestivas y no digestivas, y las células tuft, que cumplen funciones de articulación de respuesta inmune. El "orquestando" y la coordinación de "actores" celulares y moleculares capaces de sostener la funcionalidad del nicho de células madre es clave para el mantenimiento de la homeostasis y los eventos de regeneración asociadas a distintas situaciones de injuria tisular. Las células de Paneth, que se disponen intercaladas con las células madre en la base de la cripta, y las células especializadas del estroma participan activamente de este proceso brindando señales que actúan en forma paracrína sobre las células madre. Entre los mecanismos que sostienen y regulan la capacidad de regeneración del epitelio la vía de señalización conocida como Wnt /  $\beta$ -catenina tiene una función central. Además de esta función, existe una creciente evidencia de que la vía Wnt está altamente interconectada con muchas otras cascadas de señalización, y que la combinación de eventos de señalización dan forma a la homeostasis epitelial y la regeneración de tejidos [23]. Sin embargo, las señales ambientales de relevancia a lo largo del tracto gastrointestinal que sostienen la activación de estas vías y cuáles son los mecanismos interviniéntes, no son completamente conocidos. Distintas evidencias sugieren que lactato ejerce una función activa en la biología proliferativa del epitelio intestinal. En modelos de inanición-realimentación se ha observado que la presencia de lactato producto del metabolismo de lactobacilos actúa como una señal capaz de promover el aumento de la proliferación de enterocitos colónicos durante el período de realimentación [24]. Más recientemente se ha descripto la compartimentalización de los perfiles metabólicos de las células de la cripta intestinal y la importancia de su complementación para el desarrollo epitelial. Mientras que las células de Paneth tienen un metabolismo energético basado en la actividad glicolítica, el metabolismo oxidativo a nivel mitocondrial sostiene la capacidad de renovación y diferenciación de las células madre. De manera significativa, el lactato, producto del metabolismo de las

células de Paneth, es el sustrato metabólico que sostiene la actividad mitocondrial de las células madre promoviendo un circuito de interconexión metabólica a través del cual las células de Paneth promueven el mantenimiento del nicho de células madre [25]. Además de su rol metabólico, también se ha descripto la capacidad del lactato de promover el desarrollo epitelial, incrementando el número y proliferación de las células madre intestinales. En este proceso las células estromales y células de Paneth en el entorno de la cripta son responsables de la detección del lactato en el ambiente extracelular, la cual promueve la producción de señales Wnt que actúan en forma paracrína sobre las células madre activando la señalización vía  $\beta$ -catenina y estableciendo un circuito de comunicación celular capaz de sostener la función regenerativa del epitelio. Este efecto ha sido observado tanto en condiciones de homeostasis como en situaciones de lesión intestinal experimental promovida por tratamientos con radiación o quimioterapéuticos en donde la administración oral de lactato ha mostrado un rol protector limitando la perdida de células madre intestinales y manteniendo su capacidad proliferativa [26].

De esta manera, el lactato es una señal de relevancia en la regulación de la biología epitelial modulando su funcionalidad inmune y el mantenimiento del nicho de células madre (ver Figura 1). Ambos efectos, en combinación con su capacidad de establecer circuitos pro-homeostáticos previamente descriptos pueden ser responsables de los efectos protectores del daño tisular observado en modelos experimentales colitis y de lesión por indometacina [27, 28].

## IV. MECANISMOS DE ACCIÓN DEL LACTATO

Distintos mecanismos han sido implicados en los efectos biológicos del lactato. Por un lado, puede funcionar como agonista de receptores de membrana o ser incorporado a la célula a través de transportadores de monocarboxilatos MCT-1 a MCT-4. Una vez en el interior celular es capaz de modular los perfiles metabólicos y funcionar como molécula capaz de regular la expresión génica a través de modificaciones estructurales de la cromatina. Estos mecanismos y sus implicancias se describen a continuación (ver Figura 1).

### IV.A. MODIFICACIÓN DEL METABOLISMO CELULAR

En los últimos años se ha evidenciado que muchos cambios en la actividad celular son acompañados por cambios en los flujos metabólicos de distintas vías metabólicas celulares. Esto es particularmente evidente por la magnitud de sus cambios en las células del sistema inmune, las que por su naturaleza sufren cambios dramáticos de actividad en base a la detección de señales tales como la presencia de microorganismos invasores en el caso de las células mieloides o señales de activación antigénica para linfocitos T y B. Actualmente la fisiología del sistema inmune ha incorporado esta temática

como una nueva área conceptual: el inmunometabolismo [29]. Si bien muchos estudios realizados a nivel celular todavía deben integrarse a una visión a nivel sistémico/organismo, es aceptado que los cambios metabólicos que ocurren durante la activación de las células inmunes son necesarios para el correcto funcionamiento integrado de todo el sistema inmune. Estos cambios reciben el nombre genérico de “reprogramación metabólica” y si bien existen muchas particularidades asociadas al tipo de célula que se considere y a la combinación de señales de activación que reciba la misma y la disponibilidad de sustratos metabólicos, se han definido algunos patrones comunes de reprogramación. En general la activación de linfocitos T por estimulación antigénica de su receptor T y señales concomitantes de coestimulación y citoquinas determinan un cambio de un estado de baja actividad o reposo a un aumento dramático de la velocidad de división celular, generando una enorme cantidad de células que mantienen la misma clonalidad en su capacidad de reconocimiento y que se diferencian a distintos perfiles funcionales. Para mantener el proceso de alta actividad de división celular los linfocitos T aumentan la velocidad con que realizan la glicolisis y mantienen una actividad respiratoria mitocondrial [30]. La adquisición de los perfiles de respuesta pro-inflamatorios (como son los perfiles Th1 y Th17) dependen fundamentalmente de una alta velocidad de glicolisis, mientras que la generación de respuesta regulatoria y células Tregs depende fundamentalmente del metabolismo oxidativo mitocondrial [31]. Por otra parte, las células mieloídes, entre las que se destacan por sus roles de centinelas del organismo los macrófagos y las células dendríticas se pueden activar a través de distintos receptores de citoquinas y de señales microbianas. Dependiendo de las vías de activación y señales del entorno pueden tomar distintos perfiles funcionales. Un paradigma un tanto reduccionista pero que sirve como modelo conceptual, asigna dos estados diferentes de activación para los macrófagos, denominados M1 y M2. Los macrófagos M1 son los “más inflamatorios”, y están caracterizados por alta producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno y distintas citoquinas inflamatorias. El otro perfil funcional, denominado M2, está asociado a procesos no inflamatorios, relacionados con respuesta inmune humoral y en muchos casos reparación tisular, y se caracteriza por una producción de algunas citoquinas como la anfiregulina y enzimas como la arginasa y ausencia de todos los efectores M1 [32]. En los últimos años ha sido evidenciado que, para la adquisición de estos fenotipos, los macrófagos durante su activación realizan una reprogramación metabólica paradigmática. La activación M1 implica un aumento del flujo glicolítico y una disrupción del ciclo del ácido cítrico mitocondrial, con exportación de citrato al citosol, producción de otros metabolitos derivados del citrato como itaconato, ausencia de consumo de oxígeno en mitocondria y reposición de oxalato a partir de aminoácidos [33]. La activación M2, por otra parte, depende fundamentalmente de un metabolismo mitocondrial clásico, con consumo de oxígeno mitocondrial y bajos niveles de glucólisis.

Es notable que el lactato, presente a concentraciones del orden de 10 a 50 mM en el entorno extracelular, puede ingresar a las distintas células inmunes, linfocitos o macrófagos, a través de distintos MCTs y modular la velocidad del flujo glicolítico

[34]. A su vez, puede modificar la relación NADH/NAD<sup>+</sup> ejerciendo distintos efectos modulatorios a nivel de distintas enzimas. En su conjunto, todos estos cambios limitan la velocidad del flujo glicolítico, sin afectar el metabolismo mitocondrial [35]. En consecuencia, niveles de lactato como los encontrados en el tracto gastrointestinal limitan la activación inflamatoria de macrófagos M1 o linfocitos inflamatorios (de perfiles Th1 y Th17), sin alterar circuitos modulatorios como la generación de células Tregs o macrófagos M2 [7, 35, 36].

#### IV.B. EL LACTATO COMO MOLÉCULA DE SEÑALIZACIÓN: ROL DEL GPR81

La importancia de la dieta y la microbiota intestinal en el mantenimiento del status de salud es conocida. En el último tiempo se ha descripto la existencia de mecanismos de censado de intermediarios metabólicos capaces de regular procesos fisiológicos diversos entre los que se encuentran el metabolismo y la funcionalidad inmune. Entre ellos, se destaca la participación de una familia de receptores de membrana asociados a proteína G recientemente caracterizada, entre los que se encuentran sensores tanto de metabolitos microbianos como de metabolitos endógenos. Dentro de este grupo de receptores se encuentran los receptores de ácidos hidroxicarboxílicos (HCA), acoplados a proteína G inhibitoria, entre los que se encuentra el receptor de lactato HCA1 o GPR81, el receptor filogenéticamente más antiguo dentro de este grupo. Tanto el L-lactato como el D-lactato pueden actuar como agonistas del GPR81, siendo el enantiómero D menos potente. La activación del receptor promueve una cascada de transducción de señales que involucra la inhibición de la adenilato ciclase con la disminución en los niveles de AMP cíclico, mediada por la subunidad  $\alpha$  inhibitoria, la movilización de  $\text{Ca}^{++}$  inducida por las subunidades  $\beta$  y  $\gamma$  y la activación de la vía no canónica asociada a la unión y activación de  $\beta$ -arrestina 2 [8, 15, 37, 38]. Dicha activación ocurre a concentraciones milimolares de lactato ( $\text{EC}_{50}$  aproximadamente 2 mM) las cuales pueden ser alcanzadas a nivel sistémico o en forma local (denominada "tejido-específica") en distintos escenarios fisiológicos (activación de células inmunes, ejercicio, intervenciones dietarias) y fisiopatológicos (cáncer /ACV, etc) [37]. Así, los niveles de lactato en el lumen intestinal pueden alcanzar en situaciones de homeostasis del orden de 20 a 40 mM, pudiendo sus niveles incrementarse en por consumo de bacterias probióticas o consumo de alimentos fermentados, resultando compatibles con los rangos de respuesta del receptor GPR81.

El receptor GPR81 fue originalmente descripto por su función anti-lipolítica en tejido adiposo con un patrón de expresión en células/tejidos, relativamente acotado. Actualmente se conoce su implicancia en distintos escenarios fisiológicos, incluida la funcionalidad de células inmunes, su acción anti-inflamatoria, la funcionalidad cardíaca, la regulación de funciones neuronales y la biología tumoral. Así, se ha descripto su expresión en adipocitos, cerebro, riñón, células de músculo esquelético, células tumorales y células inmunes, entre ellas macrófagos hepáticos y peritoneales [8]. En el entorno del tracto gastrointestinal se encuentra expresado en células gástricas AGS,

en colon e intestino delgado humanos [22], en células de Paneth y células estromales intestinales [26] y en células epiteliales Caco-2. También es expresado en forma significativa en células inmunes presentadoras de antígeno en donde los niveles son mucho mayores que los observados en macrófagos y dendríticas de bazo sugiriendo que el lactato puede ser una señal de relevancia en el entorno mucosal. GPR81 se expresa en relativamente niveles más bajos en otras células inmunes como las células T CD4+, Células T CD8+ y células B [17].

Entre las funciones asociadas al GPR81 se ha observado su capacidad de regular la respuesta pro-inflamatoria en distintas situaciones fisiológicas. La capacidad protectora del lactato a través de su efecto anti-inflamatorio también se ha observado en modelos de injuria hepática y pancreática, en los cuales la señalización vía GPR81 a través de la participación de la  $\beta$ -arrestina 2 limita la activación de vías de señalización de la inmunidad innata disminuyendo la expresión de moléculas pro-inflamatorias en células macrofágicas y el daño tisular asociado [8]. La funcionalidad anti-inflamatoria del GPR81 también ha sido evidenciada en células dendríticas, en las cuales limita la producción de interferones tipo I [15]. En la mucosa intestinal, la funcionalidad de GPR81 también ha sido asociada a la regulación de la respuesta inflamatoria y establecimiento de respuestas pro-homeostáticas. Mediante el empleo de modelos experimentales de colitis se ha evidenciado que la señalización de este receptor tiene un efecto protector mediado básicamente a través de la disminución de la producción de citoquinas pro-inflamatorias y aumento de la expresión de mediadores inmunoreguladores como IL-10, ácido retinoico e IDO en células presentadoras de antígeno con el consecuente aumento de la diferenciación de células T regulatorias y una disminución de células T efectoras de perfiles inflamatorios [16]. En este contexto los efectos mediados por el receptor son relevantes a nivel de las células de origen hematopoyético no siendo significativa la participación de las células epiteliales o estromales en los efectos anti-inflamatorios.

La funcionalidad del GPR81 también ha sido implicada en la regulación de mecanismos proliferativos/regenerativos del epitelio intestinal. En este proceso la activación del receptor en células de Paneth y células estromales del entorno de la cripta intestinal es responsable de la producción de señales Wnt y la activación de  $\beta$ -catenina involucrada en la proliferación y diferenciación de células madre intestinales descriptos previamente [26].

#### **IV.C. EL LACTATO COMO MODIFICADOR DE LA EXPRESIÓN GÉNICA Y SU PARTICIPACIÓN EN PROCESOS DE REPARACIÓN DEL ADN**

Una vez dentro de la célula el lactato puede modificar la expresión génica generando modificaciones estructurales de la cromatina mediante la modificación post-traduccional de las histonas a través de dos mecanismos principales. Uno de los mecanismos más caracterizado de regulación epigenética involucra procesos de modificación de histonas H3 y H4 por procesos de acetilación y desacetilación los

cuales se encuentran regulados a través de la actividad enzimática de las histonas acetiltransferasas y las histonas deacetilasas respectivamente. En general, los aumentos de la acetilación resultan en una conformación transcripcionalmente más activa mientras que, a la inversa, una hipoacetilación resulta en un mayor nivel de condensación y una represión de la transcripción. En forma semejante a lo observado para otros metabolitos de fermentación microbiana, el lactato puede funcionar como inhibidor de histonas deacetilasas. Si bien es un inhibidor débil comparado con otros inhibidores como el butirato ( $IC_{50}$  40mM) los efectos transcripcionales son equivalentes a los de éste, para quien esta funcionalidad ha sido asociada al establecimiento de circuitos de regulación pro-homeostática [39]. Dentro de las cuatro clases definidas de histona deacetilasas, se encuentran las sirtuinas (clase III) una familia única de enzimas altamente conservadas con importantes implicaciones en el epigenoma cuya funcionalidad depende del cofactor NAD<sup>+</sup>. La captación de lactato extracelular puede modificar el equilibrio entre las formas oxidada y reducida del dinucléotido de nicotinamida (NAD<sup>+</sup>/ NADH) promoviendo la expresión y activación de sirtuinas pudiendo de esta manera funcionar como un regulador transcripcional que vincule el estado metabólico de la célula con la expresión génica [39, 40]. La participación de este mecanismo en el rol inmunomodulador del lactato ha sido observado para células T en donde la presencia de este metabolito en el medio extracelular induce la expresión de SIRT-1 quien promueve una supresión de la polarización células T CD4+ hacia un perfil funcional inflamatorio [18].

Además de su efecto sobre la actividad transcripcional, las histonas acetilasas y deacetilasas participan en la orquestación y regulación de los mecanismos de reparación de ADN. Ambas enzimas son reclutadas a los sitios de ruptura en donde promueven una conformación de la cromatina pro-reparación y regulan el accionar de la maquinaria molecular involucrada. El lactato también ha mostrado un efecto pro-reparación del ADN al modificar la accesibilidad de la cromatina, incrementar la expresión de genes involucrados en la recombinación homóloga y la unión de extremos no homólogos (NHEJ) y promoviendo, además, la actividad de DNA-PKcs, una enzima clave en este último proceso (NHEJ). Interesantemente, esta actividad es una característica de ambos enantiómeros del lactato indicando que tanto el lactato producido en forma endógena (L-lactato) como el proveniente de la microbiota (predominantemente D-lactato) pueden tener implicancias en este fenómeno [41]. La relevancia de este fenómeno en el entorno de la mucosa intestinal es aún desconocida.

Recientemente se ha descripto un segundo mecanismo por el cual el lactato puede generar cambios post-traduccionales de histonas. El aumento de lactato intracelular, ya sea por transporte a través de la membrana o por aumento del metabolismo glicolítico puede, en un proceso llamado lactoilación, modificar los residuos de lisina de las histonas modificando la conformación de la cromatina y consecuentemente la expresión génica. Este proceso ocurre con una cinética más tardía respecto de otras modificaciones de histonas como puede ser los procesos de acetilación/deacetilación y se ha relacionado con el aumento de la expresión de genes que promueven

circuitos de reparación tisular y restauración de la homeostasis [42]. Así, la activación de macrófagos hacia un perfil pro-inflamatorio con perfil M1 involucra una reprogramación metabólica con aumento de la glicólisis con el aumento concomitante de lactato que promueve la expresión de marcadores como la arginasa 1 característica de los macrófagos M2 pudiendo servir como un reloj funcional que induce un fenotipo con capacidad de intervenir en procesos de reparación del daño tisular asociado a la actividad inflamatoria.

## **V. CONCLUSIONES**

Durante muchos años considerado como un metabolito de desecho, en los últimos años se han descubierto distintos mecanismos de acción y propiedades bioactivas del lactato que están cambiando de manera drástica su consideración en las ciencias biomédicas. Por otra parte, el reconocimiento que muchos productos fermentados tienen como elemento en común altos niveles de lactato, en concentraciones similares o mayores a las compatibles con su bioactividad refuerza la hipótesis que alguna de las propiedades beneficiosas atribuibles al consumo de alimentos fermentados está relacionada con la presencia de lactato en los mismos.

## **VI. DECLARACIÓN DE POSIBLES CONFLICTOS DE INTERÉS**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## **VII. BIBLIOGRAFIA**

[1] Tamang JP, Cotter PD, Endo A, Han PS, Kort R, Liu QS, Mayo B, Westerik R, Hultkns R. Fermented foods in a global age: East meets West. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2020;19:184–217.

[2] Iwanaga T, Kishimoto A. Cellular distributions of monocarboxylate transporters: A review. *Biomed Res.* 2015;36(5):279-301. doi:10.2220/biomedres.36.279

[3] Pieper R, Boudry C, Bindelle J, Vahjen W, Zentek J. Interaction between dietary protein content and the source of carbohydrates along the gastrointestinal tract of weaned piglets. *Arch Anim Nutr.* 2014;68(4):263-280. doi:10.1080/1745039X.2014.932962

[4] Pieper R, Vahjen W, Zentek J. Intestinal lactose and mineral concentration affect the microbial ecophysiology along the gastrointestinal tract of formula-fed neonatal piglets. *J Anim Sci.* 2016;94(9):3786-3795. doi:10.2527/jas.2016-0459

[5] Sharon G, Garg N, Debelius J, Knight R, Dorrestein PC, Mazmanian SK. Specialized metabolites from the microbiome in health and disease. *Cell Metab.* 2014;20(5):719-730. doi:10.1016/j.cmet.2014.10.016

[6] Peter K, Rehli M, Singer K, Renner-Sattler K, Kreutz M. Lactic acid delays the inflammatory response of human monocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;457(3):412-418. doi:10.1016/j.bbrc.2015.01.005

[7] Errea A, Cayet D, Marchetti P, et al. Lactate inhibits the pro-inflammatory response and metabolic reprogramming in Murine macrophages in a GPR81-independent manner. *PLoS One.* 2016;11(11). doi:10.1371/journal.pone.0164098

[8] Hoque R, Farooq A, Ghani A, Gorelick F, Mehal WZ. Lactate reduces liver and pancreatic injury in toll-like receptor- and inflammasome-mediated inflammation via gpr81-mediated suppression of innate immunity. *Gastroenterology.* 2014;146(7):1763-1774. doi:10.1053/j.gastro.2014.03.014

[9] Husain Z, Huang Y, Seth P, Sukhatme VP. Tumor-derived lactate modifies antitumor immune response: effect on myeloid-derived suppressor cells and NK cells. *J Immunol.* 2013;191(3):1486-1495. doi:10.4049/jimmunol.1202702

[10] Puig-Kröger A, Pello OM, Muñiz-Pello O, et al. Peritoneal dialysis solutions inhibit the differentiation and maturation of human monocyte-derived dendritic cells: effect of lactate and glucose-degradation products. *J Leukoc Biol.* 2003;73(4):482-492. doi:10.1189/jlb.0902451

[11] Colegio OR, Chu N-Q, Szabo AL, et al. Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid. *Nature.* 2014;513(7519):559-563. doi:10.1038/nature13490

[12] Wei L, Zhou Y, Yao J, et al. Lactate promotes PGE2 synthesis and gluconeogenesis in monocytes to benefit the growth of inflammation-associated colorectal tumor. *Oncotarget.* 2015;6(18):16198-16214. doi:10.18632/oncotarget.3838

[13] Vivar N, Rethi Stuart Snowden B, Rajnavölgyi E, et al. Endogenously Produced Lactic Acid Dendritic Cell Reprogramming by Dendritic Cell Reprogramming by Endogenously Produced Lactic Acid. *J Immunol Univ Libr Utr.* 2013;191:3090-3099. doi:10.4049/jimmunol.1300772

[14] Iraporda C, Errea A, Romanin DE, et al. Lactate and short chain fatty acids produced by microbial fermentation downregulate proinflammatory responses in intestinal epithelial cells and myeloid cells. *Immunobiology.* June 2015. doi:10.1016/j.imbio.2015.06.004

[15] Raychaudhuri D, Bhattacharya R, Sinha BP, et al. Lactate Induces Pro-tumor Reprogramming in Intratumoral Plasmacytoid Dendritic Cells. *Front Immunol.* 2019;10:1878. doi:10.3389/fimmu.2019.01878

[16] Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity*. 2014;40(1):128-139. doi:10.1016/j.jimmuni.2013.12.007

[17] Ranganathan P, Shanmugam A, Swafford D, et al. GPR81, a Cell-Surface Receptor for Lactate, Regulates Intestinal Homeostasis and Protects Mice from Experimental Colitis. *J Immunol*. 2018;200(5):1781-1789. doi:10.4049/jimmunol.1700604

[18] Comito G, Iscaro A, Bacci M, et al. Lactate modulates CD4 + T-cell polarization and induces an immunosuppressive environment, which sustains prostate carcinoma progression via TLR8/miR21 axis. *Oncogene*. 2019;38(19):3681-3695. doi:10.1038/s41388-019-0688-7

[19] Angelin A, Gil-de-Gómez L, Dahiya S, et al. Foxp3 reprograms T cell metabolism to function in low-glucose, high-lactate environments. *Cell Metab*. 2017;1-12. doi:10.1016/j.cmet.2016.12.018

[20] Fischer K, Hoffmann P, Voelkl S, et al. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood*. 2007;109(9):3812-3819. doi:10.1182/blood-2006-07-035972

[21] Brand A, Singer K, Koehl GE, et al. LDHA-Associated Lactic Acid Production Blunts Tumor Immunosurveillance by T and NK Cells. *Cell Metab*. 2016;24(5):657-671. doi:10.1016/j.cmet.2016.08.011

[22] Iraporda C, Romanin DE, Rumbo M, Garrote GL, Abraham AG. The role of lactate on the immunomodulatory properties of the nonbacterial fraction of kefir. *Food Res Int*. 2014;62. doi:10.1016/j.foodres.2014.03.003

[23] Gehart H, Clevers H. Tales from the crypt: new insights into intestinal stem cells. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(1):19-34. doi:10.1038/s41575-018-0081-y

[24] Okada T, Fukuda S, Hase K, et al. Microbiota-derived lactate accelerates colon epithelial cell turnover in starvation-refed mice. *Nat Commun*. 2013;4(April):1654. doi:10.1038/ncomms2668

[25] Rodríguez-Colman MJ, Schewe M, Meerlo M, et al. Interplay between metabolic identities in the intestinal crypt supports stem cell function. *Nature*. 2017. doi:10.1038/nature21673

[26] Lee YS, Kim TY, Kim Y, et al. Microbiota-Derived Lactate Accelerates Intestinal Stem-Cell-Mediated Epithelial Development. *Cell Host Microbe*. 2018;24(6):833-846.e6. doi:10.1016/j.chom.2018.11.002

[27] Watanabe T, Nishio H, Tanigawa T, et al. Probiotic Lactobacillus casei strain Shirota prevents indomethacin-induced small intestinal injury: involvement of lactic acid. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;297(3):G506-G513. doi:10.1152/ajpgi.90553.2008

[28] Iraporda C, Romanin DE, Bengoa AA, et al. Local treatment with lactate prevents intestinal inflammation in the TNBS-induced colitis model. *Front Immunol.* 2016;7(DEC). doi:10.3389/fimmu.2016.00651

[29] O'Neill LAJ, Kishton RJ, Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(9):553-565. doi:10.1038/nri.2016.70

[30] Pearce EL, Pearce EJ. Metabolic pathways in immune cell activation and quiescence. *Immunity.* 2013;38(4):633-643. doi:10.1016/j.jimmuni.2013.04.005

[31] Klein Geltink RL, Kyle RL, Pearce EL. Unraveling the Complex Interplay Between T Cell Metabolism and Function. *Annu Rev Immunol.* 2018;36(1):461-488. doi:10.1146/annurev-immunol-042617-053019

[32] Jha AK, Huang SCC, Sergushichev A, et al. Network integration of parallel metabolic and transcriptional data reveals metabolic modules that regulate macrophage polarization. *Immunity.* 2015;42(3):419-430. doi:10.1016/j.jimmuni.2015.02.005

[33] O'Neill LAJ. A Broken Krebs Cycle in Macrophages. *Immunity.* 2015;42(3):393-394. doi:10.1016/j.jimmuni.2015.02.017

[34] Kennedy KM, Scarbrough PM, Ribeiro A, et al. Catabolism of Exogenous Lactate Reveals It as a Legitimate Metabolic Substrate in Breast Cancer. *PLoS One.* 2013;8(9). doi:10.1371/journal.pone.0075154

[35] Haas R, Smith J, Rocher-Ros V, et al. Lactate regulates metabolic and proinflammatory circuits in control of T cell migration and effector functions. *PLoS Biol.* 2015;13(7):1-24. doi:10.1371/journal.pbio.1002202

[36] Ratter JM, Rooijackers HMM, Hooiveld GJ, et al. In vitro and in vivo Effects of Lactate on Metabolism and Cytokine Production of Human Primary PBMCs and Monocytes. *Front Immunol.* 2018;9(November):2564. doi:10.3389/fimmu.2018.02564

[37] Ahmed K, Tunaru S, Tang C, et al. An Autocrine Lactate Loop Mediates Insulin-Dependent Inhibition of Lipolysis through GPR81. *Cell Metab.* 2010;11(4):311-319. doi:10.1016/j.cmet.2010.02.012

[38] Liu C, Wu J, Zhu J, et al. Lactate inhibits lipolysis in fat cells through activation of an orphan G-protein-coupled receptor, GPR81. *J Biol Chem.* 2009;284(5):2811-2822. doi:10.1074/jbc.M806409200

[39] Latham T, MacKay L, Sproul D, et al. Lactate, a product of glycolytic metabolism, inhibits histone deacetylase activity and promotes changes in gene expression. *Nucleic Acids Res.* 2012;40(11):4794-4803. doi:10.1093/nar/gks066

[40] Garrote GL, Abraham AG, Rumbo M. Is lactate an undervalued functional component of

fermented food products? *Front Microbiol.* 2015;6:629. doi:10.3389/fmicb.2015.00629

[41] Wagner W, Ciszewski WM, Kania KD. L- and D-lactate enhance DNA repair and modulate the resistance of cervical carcinoma cells to anticancer drugs via histone deacetylase inhibition and hydroxycarboxylic acid receptor 1 activation. *Cell Commun Signal.* 2015;13:36. doi:10.1186/s12964-015-0114-x

[42] Zhang D, Tang Z, Huang H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. *Nature.* 2019;574(7779):575-580. doi:10.1038/s41586-019-1678-1