



El Medioambiente por Dentro

Explorando el Papel del Microbioma Intestinal en Salud y Enfermedad

.....

La microfotografía electrónica de barrido de *Falso-color* muestra la superficie de la mucosa del colon con racimos de color rosa de bacterias en forma de barra, posiblemente, *Escherichia coli*, que están unidas. Se piensa que los genomas de las bacterias y los virus de los intestinos humanos codifican 3,3 millones de genes, que podrían complementar el genoma humano determinando cómo funciona el cuerpo.

© P.M. Motta y F. Carpino / Universidad Sapienza de Roma / Ciencia Fuente



El genoma humano codifica para, aproximadamente, 23.000 genes¹; sin embargo, algunos expertos han sugerido que el total de información codificada por el genoma humano por sí solo no es suficiente para llevar a cabo todas las funciones biológicas del cuerpo.² Un creciente número de estudios sugieren que parte de lo que determina cómo funciona el cuerpo humano puede estar no sólo en nuestros propios genes, sino que también en los genes de los billones de microorganismos que residen en nuestros cuerpos.

Se cree que los genomas de las bacterias y los virus del intestino humano codifican 3,3 millones de genes.³ “La riqueza y la complejidad de la genética de los microbios que llevamos es mucho más rica que la nuestra”, dice Jayne Danska, inmunóloga del Instituto de Investigación del Hospital for Sick Children en Ontario, Canadá. “Ellos sirven como un amortiguador e intérprete de nuestro ambiente. Somos organismos quiméricos”.

El papel de los microbios intestinales en la función gastrointestinal ha sido bien documentado desde que investigadores describieron por primera vez las diferencias en las bacterias de la materia fecal de las personas con enfermedad intestinal inflamatoria.⁴ El mecanismo molecular responsable del impacto del microbioma del intestino en el metabolismo y las enfermedades en todo el cuerpo es en gran parte desconocido. Sin embargo, los investigadores están empeñados a descifrar cómo los microorganismos del tracto intestinal influyen las funciones biológicas más allá de la intestinal y desempeñan un papel en las enfermedades inmunológica, metabólicas, y neurológicas.

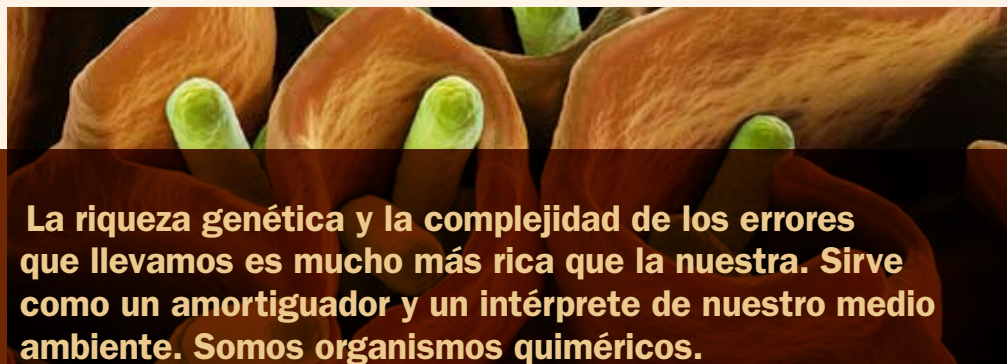
Una Nueva Normalidad

Las primeras investigaciones sobre la microbiota se centraron en gran medida en las bacterias comensales que residen en el intestino humano. Las bacterias intestinales comensales suministran nutrientes, ayudan a metabolizar compuestos indigeribles, y nos defienden contra la colonización de patógenos oportunistas no nativos.

Pero la distinción entre los microbios “buenos” que ayudan a la salud y los “malos”, los microbios patógenos que causan la enfermedad, se ha desdibujado en los últimos años. Los investigadores han demostrado que, bajo ciertas condiciones, algunos tipos de bacterias intestinales normales pueden desencadenar enfermedad. Sarkis Mazmanian, microbiólogo del Instituto de Tecnología de California, ha apodado estos elementos como “pathobionts”; el término “agentes patógenos”, en cambio, se refiere a los microbios oportunistas que no son nor-

ludable del colon podría ayudar a combatir la senilidad y que las cepas de bacterias amistosas que se encuentran en la leche agria y el yogur aumentarían la longevidad de una persona.⁶⁻⁷

En 2011 Mazmanian y sus colegas informaron que los cambios en la composición microbiana intestinal pueden tener efectos de largo alcance que se extienden al cerebro.⁸ Trabajaron con ratones libres de gérmenes (“gnotobióticos”) que nacen en ambientes estériles y no están colonizados naturalmente con la microbiota.



La riqueza genética y la complejidad de los errores que llevamos es mucho más rica que la nuestra. Sirve como un amortiguador y un intérprete de nuestro medio ambiente. Somos organismos quiméricos.

– Jayne Danska

Instituto de Investigación de Hospital for Sick Children

malmente parte de la comunidad microbiana intestinal.⁵

Alteraciones en el equilibrio microbiano del intestino pueden significar que algunos microbios estén sobrerrepresentados, mientras que otros se vean disminuidos. “Es como un jardín, es menos probable que las malezas crezcan si usted tiene una exuberante vegetación, pero sin esta vegetación las malezas pueden potencialmente dominar el jardín”, dice Mazmanian. Cuando el intestino se mueve hacia un estado de desequilibrio microbiano, los microbios intestinales normalmente benignos pueden comenzar a inducir la inflamación y gatillar la enfermedad en todo el cuerpo, incluso en el sistema nervioso.

Investigadores han postulado desde hace tiempo que las bacterias intestinales influyen la función cerebral. Hace un siglo, el embriólogo ruso Elie Metchnikoff supuso que una comunidad microbiana sa-

Los investigadores encontraron que los ratones eran altamente resistentes a la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), un modelo animal para la esclerosis múltiple, después de la inmunización con antígenos del sistema nervioso central. Estas sustancias estimulan una respuesta inmune y normalmente inducen EAE. Sin embargo, cuando a algunos de los ratones se les colonizó el intestino con bacterias filamentosas (habitantes comensales comunes del intestino del ratón) desarrollaron la enfermedad después de ser inmunizados con los antígenos del sistema nervioso central.⁸

Aunque el estudio sugiere que las bacterias intestinales podrían afectar la inflamación neurológica, lo que podría suceder aun no está claro. En su mayor parte, dice Mazmanian, los microorganismos que colonizan el intestino humano no salen de ahí, pero las células inmunes que las con-

tactan lo hacen. Mazmanian explica que, aunque el 70% de las células inmunes en el cuerpo en un momento dado se pueden encontrar en el intestino, estas circulan por todo el cuerpo, y la microbiota del medio ambiente del intestino ayuda a determinar cómo las células inmunes se comportarán en otro lugar. Él da un ejemplo: “Si las células T, mientras están en el intestino están programados por la microbiota que tiene propiedades anti-inflamatorias, entonces pueden suprimir la inflamación, incluso después de salir de la tripa”.

Las proteínas, carbohidratos, y otras moléculas derramadas por microbios también dejan el intestino y pueden jugar un papel señalando la enfermedad. Los estudios han demostrado que estos metabolitos

El Paisaje Microbiano en Movimiento

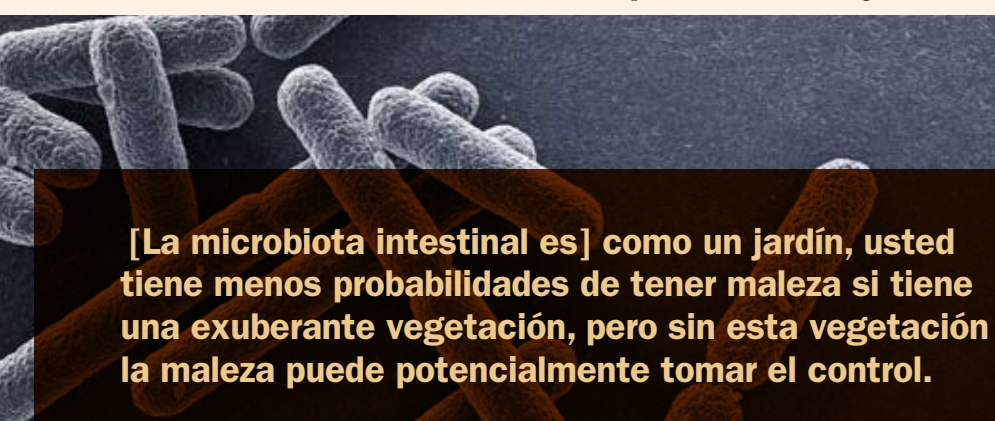
Los cambios en la colonización microbiana del tracto gastrointestinal, un proceso que se inicia en el nacimiento, se han identificado como un factor de riesgo importante en el desarrollo de enfermedades autoinmunes alimentarias.¹³ El intestino del bebé pasa a través de una serie de cambios durante los primeros meses de vida, especialmente durante la transición desde la leche materna hacia la comida sólida. Cerca de los 2 años de edad, la composición microbiana del intestino del niño se parece más a la de un adulto que a la de un infante.¹⁴ A pesar de que se cree que la composición microbiana permanece relativamente estable después de este punto, nuevas investigaciones han

Fasano y sus colegas proponen la hipótesis de que las respuestas se encuentran con la salud del ecosistema microbiano intestinal en su conjunto. En un pequeño estudio, analizaron los cambios en las comunidades microbianas que colonizan los intestinos de aproximadamente 30 niños con una susceptibilidad genética a la enfermedad celíaca entre el nacimiento y los 2 años de edad.¹⁶

Las comunidades microbianas intestinales de los lactantes predispuestos maduran más lentamente y son menos estables a los 24 meses que las de los niños del grupo control, que no tenían la predisposición genética conocida para la enfermedad celíaca. Es más, los niños genéticamente susceptibles que fueron expuestos al gluten a la edad de 6 meses eran más propensos a desarrollar anticuerpos contra el gluten que aquellos que se enfrentaron al gluten a la edad de 12 meses.¹⁶ Estos resultados preliminares sugieren que puede haber una ventana crítica de la susceptibilidad a la enfermedad, aunque se necesitan más estudios para explorar esta posibilidad.

La enfermedad celíaca es una de más de 100 enfermedades autoinmunes humanas conocidas que afectan a un 5-10% de las personas en todo el mundo. La incidencia de casi todas estas enfermedades es mayor entre las mujeres, y sus tasas de aumento y la especificidad del sexo sugieren un medio ambiente y, potencialmente, un componente hormonal.¹⁷ “Hemos sabido durante muchos años que los hombres están protegidos de la enfermedad autoinmune relativa para las mujeres. Todavía no hemos encontrado una manera de utilizar esa información para ayudar a las mujeres con la enfermedad”, dice Danska.

Aunque la dieta puede ser el medioambiental más importante factor en la determinación de la composición funcional del intestino microbiota, Danska y sus colegas demostraron recientemente una interacción entre las hormonas sexuales y la microbiota. Uso de ratones diabéticos no obesos (NOD) con una susceptibilidad genética a la diabetes tipo 1, se encontraron con que la protección masculina contra la enfermedad en relación a las mujeres se asoció con una colonización microbiana intestinal al comienzo de la vida. También encontraron



[La microbiota intestinal es] como un jardín, usted tiene menos probabilidades de tener maleza si tiene una exuberante vegetación, pero sin esta vegetación la maleza puede potencialmente tomar el control.

—Sarkis Mazmanian
Instituto de Tecnología de California

bacterianos son omnipresentes en todo el cuerpo, en los pulmones⁹, en el líquido amniótico¹⁰ y la leche materna¹¹, todos los tejidos que se creían libres de comunidades de microbios.

Otros investigadores han sugerido un vínculo entre el eje intestino-cerebro y desórdenes neuropsiquiátricos, tales como el autismo, la depresión, y desórdenes alimentarios. El intestino contiene microorganismos que comparten una similitud estructural con los neuropéptidos implicados en la regulación del comportamiento, estado de ánimo y la emoción, un fenómeno conocido como mimetismo molecular. El cuerpo no puede ver la diferencia entre la estructura de estos imitadores y sus propias células, por lo que los anticuerpos podrían terminar atacando ambos lo que podría alterar la fisiología del eje intestino-cerebro.¹²

identificado periodos clave del desarrollo de la comunidad microbiana del intestino más allá de la infancia temprana, incluyendo la pubertad¹⁵ y la lactancia.¹¹

La enfermedad Celíaca es única entre las enfermedades autoinmunes porque los componentes genéticos claves y el detonante del ambiente (gluten) son conocidos.¹⁶ Sin embargo, menos del 10% de las personas con predisposición genética a la enfermedad celíaca desarrollan la condición cuando se exponen al gluten y la mayoría desarrollan la enfermedad años después de su primera exposición al gluten.¹⁴ “Los genes y un detonante del medioambiente son necesarios pero no suficientes para el desarrollo de la enfermedad. Sabíamos que tenía que haber un tercer elemento”, dice Alessio Fasano, jefe de Gastroenterología Pediátrica y Nutrición del Mass General Hospital para niños de Boston.



Genética del Huésped



Comida



Exposición Microbiana



Fármacos

Factores que Moldean la Comunidad del Intestino



Comensales

Bacteroides thetaiotaomicron (en la imagen) es una de las especies comensales predominantes en el intestino humano normal. *B. thetaiotaomicron* y otras especies de *Bacteroides* descomponen componentes no digeribles de los alimentos y azúcares liberándolos para su uso como energía.³²



Patobiontes

Un patobionte conocido, *Clostridium difficile* (en la foto) vive normalmente en estado latente en el intestino sin efectos nocivos. Los antibióticos pueden matar a otras bacterias que normalmente controlan *C. difficile*. El crecimiento excesivo resultante del pathobiont puede causar la inflamación y el sangrado de la mucosa del colon.³³

El Intestino en Equilibrio

La comunidad microbiana intestinal ha sido llamada "un órgano olvidado" debido a su papel en la facilitación de la salud humana, un papel que todavía está siendo dilucidado, pero que sin embargo se perfila como importante.³⁴ La colonización del intestino comienza con el nacimiento y la comunidad microbiana que se desarrolla a lo largo del tiempo es moldeada por muchos factores, incluyendo la conformación genética del individuo, la edad, los alimentos y los productos farmacéuticos consumidos, estilo de vida, y más. Un intestino sano contiene una mezcla equilibrada de muchas especies comensales (beneficiosos). Bajo ciertas circunstancias, un cambio no natural en este equilibrio puede causar microbios que son normalmente benignos o beneficiosos para inducir la inflamación. Estos microbios patógenos situacionales se denominan "patobiontes."

que la composición de la microbiota intestinal fue similar en hombres y mujeres jóvenes pero comenzaron a divergir entre los sexos después de la pubertad.¹⁵

En un ambiente libre de gérmenes, los machos NOD perdieron su protección relativa contra la diabetes y tuvieron niveles más bajos de testosterona que los machos colonizados con microbios, lo que sugiere una interacción de protección entre la testosterona y los microbios del intestino. Cuando los investigadores trasplantaron microbios desde los intestinos de ratones machos adultos en los intestinos de las hembras jóvenes, las hembras mostraron niveles elevados de testosterona, los cambios en su microbiota, y una fuerte protección contra la diabetes tipo 1. Incluso con estas fluctuaciones hor-

monales, los ratones hembra que recibieron la microbiota masculina se mantuvieron fértiles.¹⁵

Aunque el cambio en los niveles de testosterona fue significativo y mensurable, Danska pronostica con discreción: “La transferencia de la microbiota masculina a las hembras jóvenes no siempre eleva los niveles de testosterona cerca de los niveles de un

hombre normal, aunque los efectos metabólicos e inmunológicos fueron profundos”. Ella dice que esta evidencia de la interacción entre las hormonas y los microbios apoya la idea general de que “incluso los cambios modestos en la señalización de las hormonas del medio ambiente podría tener impactos significativos sobre el microbioma”.

La composición microbiana de la leche materna también puede tener determinantes hormonales.¹¹ En un pequeño estudio preliminar de 18 madres, los investigadores encontraron diferencias en la microbiota de la leche materna entre las mujeres que se sometieron a una cesárea no electiva y los que dieron a luz por vía vaginal. Curiosamente, la microbiota de la leche materna de las que se sometieron a una cesárea no electiva se acercó más estrechamente a las comunidades microbianas de madres que dieron a luz vaginalmente. Esas diferencias persistieron en 1 y 6 meses después del parto.

Según los autores, los resultados sugieren que las bacterias lácteas no son contaminantes sino una comunidad microbiana distinta, y que la señalización hormonal iniciada durante el parto puede influir en la transmisión microbiana de la leche. Estudios previos han demostrado que los bebés nacidos por vía vaginal tienen mayor diversidad de comunidades microbianas que los bebés nacidos por cesárea.¹⁸⁻¹⁹

Evaluación de la Influencia de los Agentes Ambientales

Los métodos tradicionales de cultivo microbiológicos han demostrado poco éxito en ayudar a determinar la identidad y la función de los miembros de la comunidad microbiana

Como científicos de salud ambiental, pensamos mucho sobre el medio ambiente y el papel que desempeña en el desarrollo del origen de la enfermedad. La exposición temprana en la vida también pueden cambiar la trayectoria de la evolución del microbioma y contribuir al desarrollo de enfermedades relacionadas con la exposición en el futuro. Ahora que estamos empezando a conocer la biología básica del microbioma, podemos empezar a aplicar la investigación a la salud ambiental.

—Lisa Chadwick
NIEHS

¿Un Papel para los Virus de las Plantas?

Más de 95% del ADN viral en el intestino humano puede provenir de virus de plantas.²⁸ Los virus de plantas no son conocidos por replicarse o causar infección en mamíferos, estos carecen de los receptores específicos necesarios para entrar en las células humanas y lo hacen. Pero los investigadores de la Universidad de Louisville detectaron recientemente anticuerpos contra el virus del mosaico del tabaco (TMV), un patógeno común que se encuentra en el tabaco, pepinos, tomates y pimientos, en suero humano. Los investigadores encontraron anticuerpos en la sangre de todos los 60 participantes sanos de sexo masculino en el estudio, pero los fumadores tenían niveles más altos que los no fumadores, lo que sugiere que los cigarrillos pueden ser una fuente del virus.²⁹

En lo que parece ser un caso de mimetismo molecular, los investigadores descubrieron que los anticuerpos anti-TMV reaccionaron con una proteína de la membrana mitocondrial humana que se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedad de Parkinson en el trabajo anterior.²⁹ El autor de un estudio actual, Robert Friedland, neurólogo de la Universidad de Louisville, espera que estos hallazgos puedan arrojar luz sobre por qué los fumadores tienen un menor riesgo de ciertas enfermedades autoinmunes y neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, y la colitis ulcerosa.

“Los virus de plantas están prácticamente fuera del radar en términos de salud humana”, dice Friedland, el primero que comenzó a investigar el papel de los virus de plantas para ver si podía encontrar un agente que podría iniciar una respuesta autoinmune espontánea contra el amiloide β , una proteína componente de las placas cerebrales asociadas con la enfermedad de Alzheimer. Más de mil millones de dólares se han invertido en el desarrollo de vacunas de inmunoterapia para la enfermedad de Alzheimer dirigido a amiloide β , aunque los ensayos clínicos han fracasado en gran medida.³⁰ Friedland postula que las respuestas inmunes generados a partir de la exposición alimentaria a las proteínas similares a las de amiloide β podrían ser capaces de inducir anticuerpos que podrían influir en la progresión de la enfermedad de Alzheimer. En 2008 Friedland y sus colegas descubrieron que los anticuerpos para el virus Y de la patata se unen al péptido β amiloide.³¹

intestinal, según Fasano. “Menos del uno por ciento de las bacterias que viven en simbiosis con nosotros se ha cultivado”, dice. La identidad de la microbiota intestinal que él llama “el lado oscuro de la luna.”

“Estos organismos viven tan íntimamente uno con el otro, cada uno teniendo un sustrato sobre el que otros viven. Apenas estamos aprendiendo cómo emular esas condiciones fuera del intestino”, dice Danska. Ella dice que algunos laboratorios están haciendo progresos cultivando asociaciones de comensales del intestino humano en ambientes especializados llamados quimiostatos.

El floreciente campo de la genómica meta, un enfoque de secuenciación que tiene como objetivo describir la riqueza genética de las comunidades microbianas enteras, ha permitido a los investigadores explorar la diversidad de la microbiota del cuerpo mucho más profundamente que las técnicas de cultura tradicional.²⁰⁻²¹ La microbiología clásica se centra en cuestiones como la identificación de que si una cepa es patógena o no, sus contenidos genéticos cepa específica, y los parámetros de resistencia a antibióticos. Los análisis de microbioma, por otro lado, pueden responder preguntas importantes sobre la salud humana, Danska dice: “¿Cuál es la función de las asociaciones de las bacterias en su conjunto?”

Aunque la metagenómica ha demostrado ser una herramienta poderosa en la determinación de la diversidad y el potencial metabólico de la microbiota, se necesitan nuevos enfoques para determinar qué microbios son activos, cuáles están dañados, y cuáles pueden responder a un compuesto dado. Algunos de ellos metabolizan las sustancias tóxicas ambientales, incluyendo los hidrocarburos aromáticos policíclicos y metales tales como el arsénico, de acuerdo con Lisa Chadwick, administra-

dor de programa en el Instituto Nacional de Ciencias de Salud Ambiental (NIEHS) de la División de Investigación de Extensión Universitaria y Formación.

Las investigaciones sugieren que la exposición a corto plazo a los xenobióticos altera la fisiología microbiana, la estructura de la comunidad, y la expresión génica. Por ejemplo, los estudios con antibióticos han encontrado disminuciones inmediatas en la estabilidad y la diversidad de la microbiota del intestino con sólo una recuperación parcial hasta cuatro años después del tratamiento.²³ Y los investigadores de la Universidad de Miami recientemente descubrieron que en ratones expuestos oralmente a los bifenilos policlorados durante dos días, la abundancia total de bacterias en el intestino fue 2,2% menor que en los ratones no expuestos, una diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, el ejercicio físico parecía amortiguar los cambios en los resultados de la microbiota intestinal.²⁴

A pesar de estos hallazgos, la pregunta de cuáles microorganismos, genes y vías están involucrados en el metabolismo de los xenobióticos, permanece en gran medida sin respuesta. Y el impacto sobre la microbiota de los miles de diferentes agentes ambientales a los que el cuerpo está expuesto cada día están en gran parte sin estudiar.²⁵⁻²⁶

“Como científicos de salud ambiental, pensamos mucho sobre el medio ambiente y el papel que desempeña en los orígenes evolutivos de la enfermedad. La exposición temprana en la vida también puede cambiar la trayectoria de la evolución de la microbiota y contribuir al desarrollo de enfermedades relacionadas con la exposición más adelante en la vida”, dice Chadwick. “Ahora que estamos empezando a conocer la biología básica del microbioma, podemos empezar a aplicar la investigación para la salud del medio ambiente.” Chadwick dice el NIEHS otorgará aproximadamente

\$ 2 millones en subvenciones en el otoño de 2013 para financiar proyectos de investigación del microbioma.

Aclarando la función de la microbiota en enfermedades, se pueden ofrecer posibles pistas sobre el tratamiento. Los investigadores de los programas más avanzados de de la terapia microbiana están experimentando con el trasplante fecal para ayudar a restaurar las comunidades microbianas saludables en pacientes con enfermedades inflamatorias del intestino. Otros tienen la esperanza de que los estudios del microbioma darán lugar a terapias para diversas enfermedades inmunológicas, metabólicas y neurológicas, que se han vinculado a las bacterias intestinales.

“Desde mi punto de vista, va a ser más fácil de hacer y mantener cambios en la (microbiota) de personas que utilizar fármacos para alterar las vías inmunológicas”, dice Danska. “Creo que dentro de unos pocos años, en los países con sistemas de salud de alta calidad, vamos a empezar a ver la administración rutinaria de combinaciones bien definidas de bacterias a niños para prevenir las enfermedades autoinmunes mediadas.”

Sin embargo, la naturaleza personalizada de tales tratamientos pueden ser un obstáculo que los investigadores tendrán que superar”. Mazmanian dice: “El mismo tratamiento puede no funcionar para todas las personas. Las formulaciones específicas pueden tener que coincidir con la genética del paciente”.

Lindsey Konkel es periodista de Worcester, que reporta sobre la ciencia, la salud y el medio ambiente. Ella escribe frecuentemente para Environmental Health News y The Daily Climate.

Artículo Original en Environmental Health Perspectives • VOLUMEN 121 | NÚMERO 9 Septiembre 2013, p. A276–A281.

■ REFERENCIAS

- DOE. About the Human Genome Project. How Many Genes are in the Human Genome? [website]. Washington, DC: Human Genome Project, Office of Science, U.S. Department of Energy (modified 23 July 2013). Available: <http://goo.gl/H5fbE3> [accessed 13 August 2013].
- Lee YK, Mazmanian SK. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? *Science* 330(612):1768–1773 (2010); <http://dx.doi.org/10.1126/science.1195568>.
- Zhu B, et al. Human gut microbiome: the second genome of human body. *Protein Cell* 1(8):718–725 (2010); <http://dx.doi.org/10.1007/s13238-010-0093-z>.
- Sokol H, et al. Specificities of the fecal microbiota in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 12(2):106–111 (2006); <http://dx.doi.org/10.1097/O1.MIB.0000200323.38139.c6>.
- Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 9(5):313–323 (2009); <http://dx.doi.org/10.1038/nri2515>.
- Bested AC, et al. Intestinal microbiota, probiotics and mental health: from Metchnikoff to modern advances: part III—convergence toward clinical trials. *Gut Pathog* 5(1):4 (2013); <http://dx.doi.org/10.1186/1757-4749-5-4>.
- Podolsky SH. Metchnikoff and the microbiome. *Lancet* 380(9856):1810–1811 (2012); [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62018-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62018-2).
- Lee YK, et al. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 108(suppl 1):4615–4622 (2011); <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1000082107>.
- Blainey PC, et al. Quantitative analysis of the human airway microbial ecology reveals a pervasive signature for cystic fibrosis. *Sci Transl Med* 4(153):153ra130 (2012); <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3004458>.
- DiGiulio DB, et al. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation. *PLoS ONE* 3(8):e3056 (2006); <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.00003056>.
- Cabrera-Rubio R, et al. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr* 96(3):544–551 (2012); <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.112.037382>.
- Fetisov SO, Dechelotte P. The new link between gut–brain axis and neuropsychiatric disorders. *Curr Opin Nutr Metab Care* 14(5):477–482 (2011); <http://dx.doi.org/10.1097/MCO.0b013e32834936e7>.
- Kranich J, et al. Commensal flora and the regulation of inflammatory and autoimmune responses. *Semin Immunol* 23(2):139–145 (2011); <http://dx.doi.org/10.1016/j.smim.2011.01.011>.
- Tringe SG, Rubin EM. Metagenomics: DNA sequencing of environmental samples. *Nat Rev Genet* 6(11):805–814 (2005); <http://dx.doi.org/10.1038/nrg1709>.
- Markle JGM, et al. Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. *Science* 339(6123):1084–1088 (2013); <http://dx.doi.org/10.1126/science.1233521>.
- Sellitto M, et al. Proof of concept of microbiome–metabolome analysis and delayed gluten exposure on celiac disease autoimmunity in genetically at-risk infants. *PLoS ONE* 7(3):e33387 (2012); <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0033387>.
- Selmi C, Gershwin ME. The role of environmental factors in primary biliary cirrhosis. *Trends Immunol* 30(8):415–420 (2009); <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2009.05.006>.
- Dominguez-Bello MG, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 107(26):11971–11975 (2010); <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1002601107>.
- Huurre A, et al. Mode of delivery—effects on gut microbiota and humoral immunity. *Neonatology* 93(4):236–240 (2008); <http://dx.doi.org/10.1159/000111102>.
- Committee on Metagenomics, National Research Council. *The New Science of Metagenomics: Revealing the Secrets of Our Microbial Planet*. Washington, DC: The National Academies Press (2007). Available: http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=11902 [accessed 13 August 2013].
- Turnbaugh PJ, et al. The Human Microbiome Project. *Nature* 449(7164):804–810 (2007); <http://dx.doi.org/10.1038/nature06244>.
- Maurice CF, et al. Xenobiotics shape the physiology and gene expression of the active human gut microbiome. *Cell* 152(1):39–50 (2013); <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2012.10.052>.
- Jakobsson HE, et al. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS ONE* 5(3):e9836 (2010); <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0009836>.
- Choi JJ, et al. Exercise attenuates PCB-induced changes in the mouse gut microbiome. *Environ Health Perspect* 121(6):725–730 (2013); <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1306534>.
- Sommer MO, Dantas G. Antibiotics and the resistant microbiome. *Curr Opin Microbiol* 14(5):556–563 (2011); <http://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2011.07.005>.
- NIEHS. National Advisory Environmental Health Sciences Council, 15–16 February 2012. Concept Clearance. Microbiome/Environment Interactions. Research Triangle Park, NC: Cellular, Organ, and Systems Pathobiology Branch, Division of Extramural Research and Training, National Institute of Environmental Health Sciences (2012). Available: <http://goo.gl/wTrpSl> [accessed 13 August 2013].
- Kunde S, et al. Safety, tolerability, and clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 56(6):597–601 (2013); <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e318292fa0d>.
- Zhang T, et al. RNA viral community in human feces: prevalence of plant pathogenic viruses. *PLoS Biol* 4(1):e3 (2006); <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.0040003>.
- Liu R, et al. Humans have antibodies against a plant virus: evidence from tobacco mosaic virus. *PLoS ONE* 8(4):e60621 (2013); <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0060621>.
- Herper M. How a failed Alzheimer's drug illustrates the drug industry's gambling problem. *Forbes, Business section*, online edition (8 August 2012). Available: <http://goo.gl/okxbv9> [accessed 13 August 2013].
- Friedland RP, et al. Antibodies to potato virus Y bind the amyloid β peptide: immunohistochemical and NMR studies. *J Biol Chem* 283(3):22550–22556 (2008); <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M802088200>.
- Xu J, et al. A genomic view of the human–Bacteroides thetaiotaomicron symbiosis. *Science* 299(5615):2074–2076 (2003); <http://dx.doi.org/10.1126/science.1080029>.
- Rupnik M, et al. Clostridium difficile infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 7:526–536 (2009); <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro2164>.
- O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 7(7):688–693 (2006); <http://dx.doi.org/10.1038/sj.embor.7400731>.



Published by the National Institute of Environmental Health Sciences/National Institutes of Health

Dos Revistas—Una Misión

Environmental Health Perspectives se honra en unirse a **Ciencia & Trabajo** en una asociación destinada a diseminar información sobre ciencia y salud.




La revista *Environmental Health Perspectives* (EHP por sus siglas en inglés) presenta las noticias más recientes sobre salud ambiental e investigación revisada por pares, todo accesible y gratuito en nuestra página web www.ehponline.org

Para obtener una lista de temas actualizados publicados en español por EHP, visite nuestra página web www.ehponline.org/esp

www.ehponline.org

