
EL AGOTAMIENTO DEL BIOMA Y SUS CONSECUENCIAS

Consequences of Biome Depletion

EMILIANO SALVUCCI, Ph. D.
Gral. Paz 688, San Miguel de Tucumán, Argentina
salvucci.emiliano@gmail.com

Presentado 25 de marzo de 2012, aceptado 22 de septiembre de 2012, correcciones 30 de octubre de 2012.

RESUMEN

El microbioma constituye el conjunto de microorganismos asociados a un hospedero principal. El superorganismo o holobionte humano está constituido por el hospedero y su microbioma que han coevolucionado desde los primeros días de la existencia de la especie humana. La modificación del microbioma, sumado a los cambios en los hábitos sociales y alimentarios del ser humano a lo largo de su historia biológica ha llevado a la emergencia de numerosas enfermedades.

En contraste con la visión darwiniana de la naturaleza de egoísmo y competencia, nuevos enfoques holísticos han surgido. Con esta visión, la reconstitución del microbioma surge como una terapia fundamental ante la emergencia de enfermedades causadas por la continua pérdida del mismo.

Palabras clave: agotamiento del bioma, evolución, holobionte, microbioma.

ABSTRACT

The human microbiome is an integral part of the superorganism together with their host and they have co-evolved since the early days of the existence of the human species. The modification of the microbiome as a result changes in food and social habits of human beings throughout their life history has led to the emergence of many diseases. In contrast with the darwinian view of nature of selfishness and competence, new holistic approaches are rising. Under these views, the reconstitution of the microbiome comes out as a fundamental therapy for emerging diseases related to biome depletion.

Keywords: biome depletion, evolution, holobiont, microbiome.

INTRODUCCIÓN

En términos de tiempos geológicos, la aparición del hombre es muy reciente, y más aún su establecimiento en ciudades cada vez más pobladas. En los últimos siglos ocurrió un continuo proceso de industrialización que se extiende hasta nuestros días, acompañado de numerosos progresos tecnológicos que conllevan cambios en el comportamiento y la vida social de los hombres. Entre esas modificaciones se destacan los cambios en las

características de los alimentos y en los hábitos alimentarios. Además, ocurrió la transición de la vida nómada a la sedentaria y el establecimiento en ciudades cada vez más pobladas. Estos cambios de las estructuras sociales a lo largo del tiempo tienen implicaciones biológicas.

Actualmente, los conceptos de sano y normal son muy diferentes a lo que se entiende para aquel primate que fuimos, dado que nuestro cuerpo opera fuera de los indicadores fisiológicos que lo constituyeron y estructuraron a lo largo de miles de años. Por ejemplo, nuestro valor normal de 90 mg/dl promedio de glucosa en sangre es diferente al 50 mg/dl de nuestros parientes más cercanos (Behncke, 2004). Sumado a los cambios en la dieta a lo largo del tiempo, debemos agregar que la industrialización trajo consigo la proliferación de numerosos alimentos bastante diferentes a nuestra dieta primitiva. La dieta principal de un primate silvestre, por ejemplo, es baja en calorías pero de óptima nutrición (frutas y verduras, principalmente). En el caso del ser humano esta dieta se ha ido modificando sustancialmente. La producción de alimentos a gran escala, el control tecnológico, la producción de alimentos cada vez más artificiales, el incremento del consumo de alimentos altos en azúcares, grasas y sodio, constituye lo que se llama generalmente “una dieta occidental” y que se encuentra relacionada a la modificación del microbioma y a diversos efectos sobre la salud (Behncke, 2004; Turnbaugh *et al.*, 2006; Musso *et al.*, 2010).

En años recientes la comunidad científica ha comenzado a comprender la verdadera dimensión evolutiva, estructural y funcional de los microorganismos asociados a un hospedero primario, en particular, el hombre. Los cambios anteriormente mencionados influyeron e influyen continuamente en el ecosistema microbiano asociado al ser humano y su impacto en la salud y la emergencia de ciertas enfermedades es motivo de investigación y debate.

LA IMPORTANCIA DEL MICROBIOMA

El cuerpo humano es el resultado de la integración de su estructura definida en su genoma y de la convivencia con millones de microorganismos a lo largo de miles de años de su historia evolutiva. Estos microorganismos asociados, constituyen el microbioma humano (Lederberg y McCray, 2001). Si bien el concepto de microbioma surgió definiendo al genoma colectivo de los microbios asociados a un hospedero (microbiota), este término puede extenderse como sinónimo de la microbiota porque “bioma” se refiere a los “ecosistemas” en ecología (Lederberg y McCray, 2001; Domínguez Bello y Blaser, 2008).

El organismo humano es, entonces, una red compleja que presenta diez células microbianas para cada célula humana. Particularmente, el microbioma intestinal constituye una comunidad taxonómicamente compleja y ecológicamente dinámica e influye en el desarrollo, la maduración y la regulación, la estimulación y la supresión del sistema inmune (Mazmanian *et al.*, 2005; Smits *et al.*, 2005; Hattori y Taylor, 2009; Mai y Draganov, 2009; Kau *et al.*, 2011; Ohnmacht *et al.*, 2011). Del conjunto de microorganismos, se destacan cuatro *phyla* bacterianos: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria y Proteobacteria (Ley *et al.*, 2008; Manichanh *et al.*, 2011; Marchesi, 2011), además de microorganismos eucarióticos como *Sacharomyces*, *Pentatrichomonas* y *Entamoeba* (Wegener Parfrey *et al.*, 2012). A esto debemos sumar los fagos y elementos genéticos móviles que responden a cada cambio del medio ambiente, al participar en la transferencia

horizontal de genes como respuesta a factores ambientales (Jones, 2011). Todo esto constituye un sistema complejo cuya totalidad supera la suma de las partes que interactúan y se influyen recíprocamente en un metabolismo intrincado.

El sistema inmune asociado a mucosas incluye el 80 % de las células inmunes activas del cuerpo. La mayoría de ellas están presentes en el sistema gastrointestinal interactuando con antígenos de los alimentos y con este nuevo “órgano” que es el microbioma (Tlaskalová-Hogenová *et al.*, 2011). Las interacciones en este complejo sistema son escasamente conocidas y foco de actuales investigaciones (Kinross *et al.*, 2011). Se ha demostrado que astronautas que reciben durante cierto tiempo una dieta irradiada y, por lo tanto, libre de microorganismos, presentan alteraciones en su microbioma que resultan en una alteración en su sistema inmunológico (Kau *et al.*, 2011). Es conocido además que animales gnotobióticos (libre de microorganismos) separados de su microbioma asociado, no alcanzan el desarrollo completo de un intestino maduro y tienen un sistema inmunológico muy poco desarrollado (Cebra, 1999). Estos animales son utilizados como modelo metodológico para evaluar la evolución del microbioma, la acción de alguna cepa bacteriana específica y las consecuencias de la asociación microbioma-hospedero. El microbioma forma parte integral del sistema gastrointestinal, puesto que un intestino maduro y el conjunto de todas sus funciones no se debe únicamente al tejido del hospedero sino además del metabolismo del microbioma, que interactúa y protege las superficies intestinales manteniendo la homeostasis (Tlaskalová-Hogenová *et al.*, 2011; Ohnmacht *et al.*, 2011). La colonización de microorganismos genera un incremento natural de los niveles de inmunoglobulinas, la producción de anticuerpos específicos y cambios sustanciales en el medio de linfocitos asociados a mucosa y poblaciones celulares, cambios en los patrones de migración e incremento en la capacidad inmunológica sistémica. Además, participa en la maduración de los enterocitos (Bry *et al.*, 1994; Tlaskalová-Hogenová *et al.*, 2011; Ohnmacht *et al.*, 2011).

El microbioma humano, ha definido en conjunto, no solo al sistema inmunológico con el cual convive, sino que también forma parte integral de procesos fundamentales como la producción de vitaminas, la digestión, la homeostasis energética, la integridad de la barrera intestinal y la angiogénesis en el cuerpo humano (Domínguez Bello y Blaser, 2008; Kau *et al.*, 2011; Rosenberg y Zilber-Rosenberg, 2011; LeBlanc *et al.*, 2013; Randolph-Gips y Srinivasan, 2012; Douglas-Escobar *et al.*, 2013). El genoma humano carece de los genes que codifiquen para enzimas requeridas para degradar polisacáridos vegetales que habitualmente consumimos, ricos en carbohidratos conteniendo xilanos, pectinas y arabinosa. Sin embargo, el microbioma provee esta capacidad porque realiza el metabolismo de sacarosa, glucosa, galactosa, fructosa y manosa (Bäckhed *et al.*, 2005; Gill *et al.*, 2006). La fermentación de las fibras y los glicanos requiere la cooperación y asociación de diversos microorganismos (Gill *et al.*, 2006). El microbioma realiza la conversión de butirato a butiril-CoA, este ácido graso de cadena corta es la principal fuente de energía de los colonocitos, cuyo desarrollo establece una barrera intestinal saludable (Topping *et al.*, 2001). Los análisis metagenómicos han demostrado, además, la participación del microbioma en la síntesis esencial de aminoácidos y vitaminas (Gill *et al.*, 2006).

La interpretación darwinista tradicional de la naturaleza, en la que cualquier organismo es un individuo que lucha por su propia existencia y que analiza cada estructura, órgano, sistema o molécula de acuerdo a las ventajas que pudo haber tenido respecto de otras

alternativas, deja de lado el hecho real de todo organismo, y por supuesto el ser humano, en el que no se puede concebir como aislado, sino coevolucionando, coexistiendo, con un conjunto de organismos y microorganismos que lo definieron evolutivamente (Sandín, 2002; Abdalla, 2006; Salvucci 2012a; Salvucci, 2012b). El enfoque tradicional reduccionista pierde de vista el hecho de que su existencia es resultado de un complejo proceso de integración y convivencia con los constituyentes del ecosistema que lo rodea, lo conforma y define. Los humanos no evolucionaron como una sola especie, sino asociados con un complejo microbioma en una suerte de “superorganismo” u holobionte (Rosenberg y Zilber-Rosenberg, 2011). En la red de la vida, nuestra evolución como especie y la evolución de nuestros microorganismos socios siempre han estado entrelazados.

LA PÉRDIDA DEL MICROBIOMA

El sistema inmunológico, y todo el organismo en general, han sido construidos y modulados en base a la integración y asociación con microorganismos, incluidos los helmintos. Esta integración caracteriza a todos los organismos, pero solo el hombre fue separándose de su asociación con parte de su bioma (Siefert, 2009; Kau *et al.*, 2011, Vannier-Santos y Lenzi, 2011).

La hipótesis de la higiene o hipótesis del agotamiento del bioma describe el impacto en la salud del ser humano que tuvo y tiene nuestra continua separación de nuestros organismos asociados (von Mutius, 1996; Strachan, 1989). En 1989, el Dr. Strachan trabajando con la fiebre del heno, hipotetizó que los niños que habían padecido una infección viral presentarían un mayor riesgo a desarrollar alergias, pero los resultados que encontró lo llevaron a rechazar esta hipótesis. Los grupos de población que o bien han sido vacunados o infectados con micobacterias han demostrado una asociación con un menor riesgo de desarrollar enfermedades alérgicas (Strachan, 1989). En 1992, la Dra. Erika von Mutius comparó la tasa de alergias en los niños de la Alemania Democrática y Alemania Federal, y encontró con que, en contra de su hipótesis inicial, los niños pobres con bajas condiciones sanitarias y vida rural tenían menos incidencia de alergias (von Mutius, 1992). Trabajos posteriores continuaron reforzando esta hipótesis en que la exposición a las infecciones leves reduce la incidencia de enfermedades atópicas (Becker, 2007; Rook, 2009). De la misma manera a lo ocurrido con cierto número de parámetros fisiológicos, aquel microbioma que construyó al ser humano desde su primer momento como especie, se fue modificando al ser gradualmente “atacado” ante la evolución y los cambios sociales y tecnológicos de la era posindustrial. El uso de agua potable, el establecimiento en ambientes cada vez más asépticos, los procesos de sanitización, el uso y abuso de antibióticos, la aplicación de distintas terapias médicas, en combinación con el desarrollo tecnológico que ahora damos por normal y necesario, causaron la pérdida y la separación de una contraparte simbiótica (Fleming y Fabry, 2007; Proal *et al.*, 2009). Como consecuencia el sistema inmune sufre un desbalance generando un aumento en la aparición de alergias y enfermedades autoinmunes debido a una respuesta inmune reactiva excesiva (Garn y Renz, 2007; Rook, 2009; Kau *et al.*, 2011).

Este proceso ha sido ignorado y a veces alentado desde la perspectiva darwinista resultando una continua agresión al bioma que nos ha construido por miles de años. La pretensión de explicar los actuales conocimientos basados en un dogma que resultó de una proyección de una ideología económica a la naturaleza (Sandín, 1997; Salvucci, 2012b)

y la necesidad de obtener rentabilidad más allá de comprender los fenómenos en profundidad, lleva a situaciones en que se pretende resolver los “problemas” basados en un marco teórico erróneo o incompleto y con consecuencias impredecibles (Sandín, 2010). La teoría del agotamiento del Bioma (una especie de ampliación evolutiva de la “hipótesis de la higiene”) presenta un enfoque diferente al tradicional. Al considerar que cualquier organismo es el resultado evolutivo de la integración con los otros microorganismos considera que los seres humanos (y todos los mamíferos) y su microbioma evolucionado constituyen un “superorganismo” (Kinross *et al.*, 2008). El sistema inmunológico puede verse como una interfaz con sus organismos simbióticos que han evolucionado más que una defensa contra organismos invasores (Sonnenburg y Fischbach, 2011).

Este superorganismo no está construido solamente con las denominadas bacterias comensales, sino también los metazoos caracterizados como “parásitos” y millones de virus. Además, las bacterias que componen el microbioma tienen elementos móviles que incluyen plásmidos, transposones, integrones, bacteriófagos, que constituyen el mobiloma (Siefert, 2009; Jones, 2011). Esta reserva genética y la transferencia horizontal de genes en el microbioma es un factor clave de la actividad microbioma y constituyen la respuesta dinámica con el medio ambiente que conduce a la adaptación del holobionte. El metabolismo del microbioma y el hospedador se entrelazan constituyendo un organismo integrado.

LA RESTAURACIÓN DEL BIOMA COMO ALTERNATIVA TERAPÉUTICA

Hoy en día, muchas enfermedades son consideradas nuevas epidemias. La incidencia de un grupo de enfermedades ha aumentado desde la era industrial. Estas se relacionan con un sistema inmune hiperreactivo y este desequilibrio está relacionado con la separación de nuestra contraparte simbiote a lo largo de los últimos años. El equilibrio entre los simbioses que construyen al superorganismo u holobionte se ha ido perdiendo con la medicina moderna, las nuevas tecnologías y los cambios en el estilo de vida.

El fondo genético necesario para desarrollar alguna de estas enfermedades (factores intrínsecos) está directa y estrechamente relacionado e influido por el metabolismo del microbioma (factores extrínsecos) (Proal *et al.*, 2009; Tilg y Kaser, 2011). Distintas enfermedades autoinmunes e inflamatorias como la diabetes tipo 1, la artritis, el lupus, la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la diabetes y el asma pueden ser tratadas mediante la restauración del bioma, proceso que en parte pretende ser realizado mediante la administración de probióticos (Fujimura, 2010; Haller *et al.*, 2010).

Los probióticos son microorganismos que administrados en las dosis adecuadas confieren un efecto beneficioso sobre la salud del hospedero (FAO/WHO, 2001). El estudio de diferentes cepas bacterianas comenzó con la observación del mejor estado de salud general en las personas de diferentes regiones donde había un alto consumo de ciertos alimentos fermentados. La identificación de los microorganismos y la comprobación de ciertos efectos benéficos permitieron postular, sobre todo a cepas de bacterias lácticas, como probióticos (Fujimura *et al.*, 2010).

El estudio de los probióticos, desde sus comienzos y en la actualidad, está dirigida a una cepa específica que restaura un síntoma o enfermedad (Domínguez Bello y Blaser, 2008; Fujimura *et al.*, 2010). Sin embargo, esto constituye una perspectiva reduccionista, porque lo que se encuentra fuera del equilibrio es todo el organismo. Una vez roto aquel

equilibrio la ciencia trata de resolver el daño que provocó, y surgen actualmente alternativas holísticas para explicar esta situación.

William Parker, aclara que es difícil imaginar que vamos ser capaces de restaurar el sistema inmune a la normalidad con un fármaco que se dirige a un engranaje en el aparato inmunológico, cuando todo el aparato está fuera de sincronía con su naturaleza y que esto equivale a tratar a una viuda abatida con un ungüento que contiene la forma recombinante del complejo MHC II del compañero ausente. Un producto farmacéutico no puede reemplazar efectivamente la biología obtenida por cientos de millones de años. La teoría del hologenoma que considera al ser humano como un superorganismo, sumada a la teoría del agotamiento del bioma, nos permite comprender que la acción de un probiótico o la utilización de drogas inmunosupresoras son terapias que remedian un aspecto determinado en un sistema en desequilibrio por la pérdida evolutiva de los microorganismos asociados. Los socios helmintos actuaban, por ejemplo, regulando el sistema inmunológico actuando como inmunosupresores.

Los tratamientos posibles para la enfermedad inflamatoria intestinal se basan en las terapias biológicas, tales como anticuerpos anticitocinas (*e.g.*, anticuerpos anti-TNF α), citoquinas recombinantes (*e.g.*, interleucina (IL-10 e IL-11)), granulocitos y macrófagos, factor estimulante de colonias (GM-CSF), nutracéuticos y probióticos. El uso de probióticos, que intenta que se “reequibre” la flora comensal normal mediante la introducción deliberada de microorganismos beneficiosos, tiene varias observaciones clínicas y éxitos en modelos animales (Haller *et al.*, 2010). Una extensión de este enfoque es el concepto de que organismos distintos de las bacterias pueden ser utilizadas para provocar respuestas inmunes definidas en el huésped que antagonizan o inhiben los mecanismos de la inmunopatología observadas en la enfermedad inflamatoria intestinal.

Por ello, además de las bacterias (fundamentalmente las bacterias lácticas llevan mucho tiempo siendo estudiadas y aplicadas en alimentos funcionales y probióticos) también organismos eucarióticos son actualmente postulados como probióticos a partir de la capacidad de restaurar la salud, por ejemplo, ciertas especies de helmintos (Reardon *et al.*, 2001; Fleming y Fabry, 2007). El tratamiento con helmintos (como los nemátodos intestinales *Necator*, *Ancylostoma*, *Trichuris*), organismos considerados tradicionalmente como parásitos está dando resultados positivos en el tratamiento de enfermedades como la fiebre del heno (un tipo de alergia), la enfermedad de Crohn (una de las variantes de la enfermedad inflamatoria intestinal) y la esclerosis múltiple (enfermedad neurodegenerativa relacionada también a un mecanismo autoinmune) (Bakhtiar *et al.*, 2013; Hunter y McKay, 2004; Fleming y Fabry, 2007; Proal *et al.*, 2009).

La pérdida de parásitos helmintos en seres humanos ha sido considerado un éxito de salud pública, pero la erradicación de estos organismos ha tenido consecuencias imprevistas (Fleming y Fabry, 2007; Weinstock *et al.*, 2009). El desequilibrio en la interfaz de patógeno-huésped genera alteraciones patológicas tales como las alergias, el asma, las enfermedades autoinmunes y la enfermedad de Crohn (Rook, 2009). Los estudios epidemiológicos sugieren que los helmintos pueden proteger contra algunas enfermedades atópicas e inmunitarias (Reddy y Fried, 2007). Por ejemplo, la incidencia de la enfermedad de Crohn sigue siendo baja en las regiones conocidas como “en desarrollo”, donde los parásitos intestinales son altamente prevalentes.

Por todo ello, las terapias con helmintos están surgiendo ahora como una alternativa interesante para restablecer el equilibrio inmunológico (Elliott *et al.*, 2003). El parásito intestinal *Necator americanus* fue un primer candidato para inocular las personas con enfermedad de Crohn (Croese *et al.*, 2006). Varios estudios confirmaron luego que las infecciones por helmintos pueden revertir los trastornos autoinmunes, impulsados por una respuesta Th1 mediante la inducción de citoquinas antiinflamatorias como IL-10 y TGF- α . La respuesta humana a la infección por helmintos parásitos tiene un fenotipo típico de respuesta Th2 (e.g., eosinofilia, aumento de IgE), e incrementando la producción de IL-10 y factor de crecimiento transformante- β (TGF) que actúan para regular la baja de las respuestas Th1 que caracteriza a las alergias. Aunque la infección por helmintos induce la inflamación celular, es un proceso estrictamente regulado con daño tisular restringido (Mangan *et al.*, 2004; Mortimer *et al.*, 2006; Fallon y Mangan, 2007; Cooper, 2009; Matisz *et al.*, 2011).

Trichinella spiralis ha demostrado una acción protectora en ratones con colitis inducida por reto intrarrectal con dinitrobenzeno sulfónico (DNBS), 21 días después de la infección (Kahn *et al.*, 2002). *Schistosoma mansoni* atenúa la colitis inducida por trinitrobenzeno sulfónico (TNBS) y protege a los ratones de una inflamación letal (Elliot *et al.* 2003, Hunter y Mc Kay, 2004). Summers *et al.*, (2005), utilizaron *Trichuris suis* en 29 pacientes con enfermedad de Crohn. Se les administró una dosis oral de 2500 huevos viables y los pacientes mostraron mejoría en su estado y sin reacciones adversas al tratamiento. *Trichuris muris*, *Hymenolepis diminuta* y *Hymenolepis polygyrus* también pueden reducir colitis inducida por TNBS, DNBS, y la que se desarrolla espontáneamente en ratones deficientes IL-10, respectivamente (Elliott *et al.*, 2003; Hunter *et al.*, 2003; Hunter *et al.*, 2004; Marchesi *et al.*, 2011; Elliot y Weinstock, 2009).

La asociación evolutiva con el microbioma ha influido en el desarrollo total de la especie. El alcance de la separación del bioma entrelaza al sistema inmunológico con el desarrollo del cerebro (Grenham *et al.*, 2011; Randolph-Gips y Srinivasan, 2012; Douglas-Escobar *et al.*, 2013). Las prácticas higiénicas y la carga microbiana o parasitaria, que es relevante en el aumento de la incidencia de asma y atopia o enfermedades inflamatorias, pueden contribuir también al aumento de la incidencia del autismo compartiendo un factor autoinmune en su etiología (Ashwood *et al.*, 2006; Becker, 2007; Mulle *et al.*, 2013). La enfermedad de Crohn también comparte un mecanismo común con la esclerosis múltiple (EM) que es una enfermedad autoinmune predominante Th1. El alcance teórico del tratamiento es capaz de extenderse a EM, enfermedad de graves, artritis, lupus, alzheimer y diabetes tipo 1 (Becker, 2007; Rook, 2009;). Correale y Farez (2007) informaron que en un seguimiento de 4,6 años a pacientes con EM, aquellos infectados con parásitos intestinales como *Hymenolepis nana*, *Trichuris trichiura* y *Ascaris lumbricoides*, mostraron un número significativamente menor de exacerbaciones (la aparición de un nuevo síntoma o empeoramiento de un síntoma preexistente) y la mínima variación en las puntuaciones de discapacidad.

CONCLUSIONES

Cada organismo es el resultado de la integración de sistemas complejos preexistentes. El genoma del ser humano está integrado por genes eucariotas, procariotas y virales,

mientras que el organismo actual es el resultado de la integración y asociación con el microbioma a lo largo de su historia evolutiva. Muchos científicos están comprendiendo que la visión darwiniana, reduccionista y basada en una proyección de una ideología económica de la naturaleza y con un sustento científico cuestionable, impide una comprensión despojada de preconceptos de los fenómenos observados (Sandín 1997; Sandín, 2002; Abdalla, 2006; Salvucci, 2012a; Salvucci 2012b).

Enfoques holísticos con una visión integradora, en contraposición a la visión competitiva e individualista, son necesarios para integrar todos los conocimientos actuales que demuestran que los organismos constituyentes de la biósfera estamos estrechamente relacionados. La complejidad resulta de la continua asociación y autorganización que caracterizan y definen a la vida (Varela y Maturana, 1974).

La restitución del bioma es un mecanismo terapéutico que permite contrarrestar el desequilibrio inmunológico que presenta el ser humano al perder a sus socios evolutivos. Teniendo en cuenta que nuestro microbioma se agotó a lo largo de cientos de años y nuestro holobionte es susceptible de un desequilibrio inmune que presenta numerosas consecuencias, tendremos que investigar aún más las intrincadas conexiones entre las especies. Actualmente, además de las bacterias probióticas, helmintos “parásitos” se utilizan como terapias antiinflamatorias con resultados exitosos aunque el alcance de las mismas apenas estamos empezando a comprenderlo.

BIBLIOGRAFÍA

- ABDALLA M. La crisis latente del darwinismo. *Asclepio*. 2006;58(1):43-94.
- ASHWOOD P, WILLS S, VAN DE WATER J. The immune response in autism: a new frontier for autism research. *J Leukoc Biol*. 2006;80(1):1-15.
- BÄCKHED F, LEY R, SONNENBURG J, PETERSON D, GORDON J. Host-Bacterial Mutualism in the Human Intestine. *Science*. 2005;307(5717):1915-1920.
- BAKHHTIAR S, LEBLANC JG, SALVUCCI E, ALI A, MARTIN R, LANGELLA P, et al. Microbiome in human health and disease. *FEMS Microbiol Lett*. En prensa 2013.
- BECKER K. Autism, Asthma, Inflammation, and the Hygiene Hypothesis. *Med Hypotheses*. 2007;69(4):731-740.
- BEHNCKE R. La rebelión del arquetipo. AASA, 2004 [Citado 04 Mar 2013] Disponible en URL: http://www.rolfbehncke.cl/pa-web/La_Rebelion_del_Arquetipo.html
- BRYL, FALK P, HUTTNER K, OUELLETTE A, MIDTVEDT T, GORDON J. Paneth cell differentiation in the developing intestine of normal and transgenic mice. *PNAS*. 1994;91(22):10335-10339.
- CEBRA J. Influences of microbiota on intestinal immune system development. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(suppl):1046S-1051S.
- COOPER P. Interactions between helminth parasites and allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9(1):29-37.
- CORREALE J, FAREZ M. Association between parasite infection and immune responses in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2007;61(2):97-108.
- CROESE J, O'NEIL J, MASSON J, COOKE S, MELROSE W, PRITCHARD D, et al. A proof of concept study establishing *Necator americanus* in Crohn's patients and reservoir donors. *Gut*. 2006;55(1):136-137.

DOMINGUEZ-BELLO M, BLASER M. Do you have a probiotic in your future? *Microbes Infect.* 2008;10(9):1072-1076.

DOUGLAS-ESCOBAR M, ELLIOTT E, NEU J. Effect of Intestinal Microbial Ecology on the Developing Brain. *JAMA Pediatr.* 2013;(11):1-6. [Citado 04 Mar 2013] Disponible on line en URL: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1569276>.

ELLIOTT D, LI J, BLUM A, METWALI A, QADIR K, URBAN J, WEINSTOCK J. Exposure to schistosome eggs protects mice from TNBS-induced colitis. *Am J Physiol (Gastrointest Liver Physiol).* 2003;284(3):G385-G391.

ELLIOTT D, WEINSTOCK J. Helminthic therapy: using worms to treat immune-mediated disease. *Adv Exp Med Biol.* 2009;666:157-166.

FALLON PG, MANGAN NE. Suppression of Th2-type allergic reactions by helminth infections. *Nature Rev Immunol.* 2007;7(3):220-230.

FAO/WHO. Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization; 2001. p. 5-6. [Citado 04 Mar 2013] Disponible en URL: http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/probiotics/en/.

FLEMING J, FABRY Z. The hygiene hypothesis and multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2007;61(2):85-89.

FUJIMURA K, SLUSHER N, CABANA M, LYNCH S. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8(4):435-454.

GARN H, RENZ H. Epidemiological and immunological evidence for the hygiene hypothesis. *Immunobiology.* 2007;212(6):441-452.

GILL S, POP M, DEBOY R, ECKBURG P, TURNBAUGH P, SAMUEL B, *et al.* Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science.* 2006;312(5778):1355-1359.

GRENHAM S, CLARKE G, CRYAN J, DINAN T. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physio.* 2011;2:94. Disponible en URL: doi: 10.3389/fphys.2011.00094.

HALLER D, JEAN MICHEL A, BENGMARK S, ENCK P, RIJKERS G, LENOIR-WIJNKOOP I. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: probiotics in chronic inflammatory bowel disease and the functional disorder irritable bowel syndrome. *J Nutr.* 2010;140(3):690S-697S.

HATTORI M, TAYLOR T. The human intestinal microbiome: a new frontier of human biology. *DNA Res.* 2009;16(1):1-12.

HUNTER M, MCKAY DM. Helminths as therapeutic agents for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(2):167-177.

JONES B. The human gut mobile metagenome. A metazoan perspective. *Gut Microbes.* 2011;1(6):415-431.

KAU A, AHERN P, GRIFFIN N, GOODMAN A, GORDON J. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature.* 2011;474(7351):327-336.

KHAN WI, BLENNERHASSET PA, VARGHESE AK, CHOWDHURY SK, OMSTED P, DENG Y, *et al.* Intestinal nematode infection ameliorates experimental colitis in mice. *Infect Immunity.* 2002;70(11):5931-5937.

KINROSS J, DARZI A, NICHOLSON J. Gut microbiome-host interactions in health and disease. *Genome Med.* 2011;3(3):14.

KINROSS J, VON ROON A, HOLMES E, DARZI A, NICHOLSON J. The human gut microbiome: implications for future health care. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008;10(4):396-403.

LEBLANC JG, MILANI C, SAVOY DE GIORI G, SESMA F, VAN SINDEREN D, VENTURA M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol.* 2013,24(2). En prensa.

LEDERBERG J, MCCRAY A. 'Ome Sweet 'Omics-A Genealogical Treasury of Words. *The Scientist.* 2001;15(7):8.

LEY R, PETERSON D, GORDON JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell.* 2006;124(4):837-848.

MAI V, DRAGANOV P. Recent advances and remaining gaps in our knowledge of associations between gut microbiota and human health. *World J Gastroenterol.* 2009;7 (1):81-85.

MANGAN N, FALLON R, SMITH P, VAN ROOIJEN N, MCKENZIE A, FALLON, P. Helminth Infection Protects Mice from *Anaphylaxis* via IL-10-Producing B Cells. *J Immunol.* 2004;173(10):6346-6356.

MANICHANH C, REEDER J, GIBERT P, VARELA E, LLOPIS M, ANTOLIN M, *et al.* Reshaping the gut microbiome with bacterial transplantation and antibiotic intake. *Genome Res.* 2011;20(10):1411-1419.

MARCHESI J. Human distal gut microbiome. *Environ Microbiol.* 2011;13(12):3088-3102.

MATISZ C, MCDUGALL J, SHARKEY K, MCKAY D. Helminth parasites and the modulation of joint inflammation. *Int J Parasitol Res.* 2011. Article ID 942616, 8 pages, 2011. doi:10.1155/2011/942616

MAZMANIAN S, LIU C, TZIANABOS A, KASPER D. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell.* 2005;122(1):107-118.

MORTIMER K, BROWN A, FEARY J, JAGGER C, LEWIS S, ANTONIAK M, *et al.* Dose-ranging study for trials of therapeutic infection with *Necator americanus* in humans. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;75(5):914-920.

MULLE J, SHARP W, CUBELLS J. The Gut Microbiome: A New Frontier in Autism Research. *Curr Psychiatry Rep.* 2013;15(2):337.

MUSSO G, GAMBINO R, CASSADER M. Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care.* 2010;33(10):2277-2284.

OHNMACHT C, MARQUES R, PRESLEY L, SAWA S, LOCHNER M, EBERL G. Intestinal microbiota, evolution of the immune system and the bad reputation of pro-inflammatory immunity. *Cell Microbiol.* 2011;13(5):653-659.

PROAL AD, ALBERT PJ, MARSHALL T. Autoimmune disease in the era of the metagenome. *Autoimmun Rev.* 2009;8(8):677-681.

RANDOLPH-GIPS M, SRINIVASAN P. Modeling autism: a systems biology approach. *J Clin Bioinforma.* 2012;2(1):17.

REARDON C, SANCHEZ A, HOGABOAM C, MCKAY D. Tapeworm Infection Reduces Epithelial Ion Transport Abnormalities in Murine Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis. *Infect Immun.* 2001;69(7):4417-4423.

REDDY A, FRYED B. An update of the use of *Trichuris suis* and other helminth therapies to treat Crohn's disease. *Fried Parasitol Res.* 2007;100(5):921-927.

ROOK G. Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: the broader implications of the hygiene hypothesis. *Immunology.* 2009;126(1):3-11.

ROSENBERG E, ZILBER-ROSENBERG I. Symbiosis and Development: The Hologenome Concept. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2011;93(1):56-66.

SALVUCCI, E. El secuestro de la Biología y la crisis del Paradigma. CTS. 2012a. [Citado 04 Mar 2013] Disponible en http://www.revistacts.net/files/Portafolio/Salvucci_EDITADO.pdf.

SALVUCCI E. Selfishness, warfare and economics; or integration, cooperation and biology. *Front Cell Infect Microbio.* 2012b;2:54.

SANDÍN M. A debate: La Guerra contra bacterias y virus, una lucha autodestructiva. *Encuentros en la Biología.* 2010;3(127):9-12.

SANDÍN M. Teoría sintética, crisis y revolución. *Arbor.* 1997;158:623-624.

SANDÍN M. Una nueva biología para una nueva sociedad. *Política y Sociedad.* 2002;39(3):537-573.

SIEFERT J. Defining the Mobilome. *Methods Mol Biol.* 2009;532:13-27.

SMITS H, ENGERING A, VAN DER KLEIJ D, DE JONG E, SCHIPPER K, VAN CAPEL T, *et al.* Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(6):1260-1267.

SONNENBURG JL, FISCHBACH MA. Community health care: therapeutic opportunities in the human microbiome. *Sci Transl Med.* 2011;3(78):1-5.

STRACHAN, P. Hay fever, hygiene, and household size. *Br Med J.* 1989;299(6710):1259-1260.

SUMMERS R, ELLIOTT D, URBAN , THOMPSON R, WEINSTOCK J. *Trichuris suis* therapy in Crohn's disease. *Gut.* 2005;54(1):87-90.

TILG H, KASER A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest.* 2011;121(6):2126-2131.

TLASKALOVÁ-HOGENOVÁ H, ST PÁNKOVÁ R, KOZÁKOVÁ H, HUDCOVIC T, VANNUCCI L, TU KOVÁ L, *et al.* The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases. *Cell Mol Immunol.* 2011;8(2):110-120.

TOPPING D, CLIFTON P. Short-Chain Fatty Acids and Human Colonic Function: Roles of Resistant Starch and Nonstarch Polysaccharides. *Physiol Rev.* 2001;81(3):1031-1064.

TURNBAUGH P, LEY R, MAHOWALD M, MAGRINI V, MARDIS E, GORDON J. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006;444(7122):1027-1031.

VANNIER-SANTOS M, LENZI H. Parasites or cohabitants: cruel omnipresent usurpers or creative "éminences grises"? *J Parasitol Res.* 2011; Artículo ID 214174.

VARELA F, MATURANA H, URIBE R. Autopoiesis: the organization of living systems, its characterization and a model. *Biosystems.* 1974;5(4):187-196.

VON MUTIUS E, FRITZSCH C, WEILAND S, RÖLL G, MAGNUSSEN H. Prevalence of asthma and allergic disorders among children in united Germany: a descriptive comparison. *BMJ*. 1992; 305(6866):1395-1399.

WEGENER PARFREY L, WALTERS W, KNIGHT R. Microbial Eukaryotes in the Human Microbiome: Ecology, Evolution, and Future Directions. *Front Microbiol*. 2011;2:153.

WEINSTOCK JV, SUMMERS RW, ELLIOTT DE, QADIR K, URBAN JF, THOMPSON, R. The possible link between de-worming and the emergence of immunological disease. *J Labor Clin Med*. 2002;139(6):334-338.