

# Revisión Bibliográfica: El Microbioma Humano

Aldo Mateo Torracchi Carrasco<sup>1</sup>, Marisa Arcos<sup>2</sup>, Sandra Patricia Ochoa Zamora<sup>2</sup>, Miriann Alexandra Mora Verdugo<sup>3</sup>, Johann Franz Radax<sup>3</sup>, Marco Vinicio Palacios Quezada<sup>3</sup>, Carla Marina Salgado Castillo<sup>3</sup>.

1. Docente de la Facultad de Medicina, Universidad del Azuay. Hospital José Carrasco Arteaga
2. Docente de Facultad de Medicina, Universidad Católica, Cuenca - Ecuador
3. Docente de la Facultad de Medicina, Universidad del Azuay

#### CORRESPONDENCIA:

Dr. Aldo Mateo Torracchi C  
 Correo Electrónico: aldomateo@gmail.com  
 Dirección: 24 de Mayo y Avenida de las Américas, Cuenca-Ecuador.  
 Código Postal: EC010105  
 Teléfono: [593] 72459-553 Ext: 2200

Fecha de Recepción: 15-11-2017  
 Fecha de Aceptación: 21-11-2017  
 Fecha de Publicación: 30-11-2017

#### MEMBRETE BIBLIOGRÁFICO:

Torrachi A, Arcos M, Ochoa S, Mora M, Radax J, Palacios M, Salgado C Revisión Bibliográfica: El Microbioma Humano. Rev Med HJCA 2017; 9(3): 275-279. DOI: <http://dx.doi.org/10.14410/2017.9.3.rb.50>

#### ARTÍCULO ACCESO ABIERTO



©2017 Torracchi A, et al.; Licencia Rev Med HJCA. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de "Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License" (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), la cual permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato; mezclar, transformar y crear a partir del material, dando el crédito adecuado al propietario del trabajo original.

El dominio público de transferencia de propiedad (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) aplica a los datos recolectados y disponibles en este artículo, a no ser que exista otra disposición del autor.

\* Cada término de los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) reportados en este artículo ha sido verificado por el editor en la Biblioteca Virtual de Salud (BVS) de la edición actualizada a marzo de 2016, el cual incluye los términos MESH, MEDLINE y LILACS (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>).



## RESUMEN

El microbioma humano se entiende como el enorme conjunto de microorganismo que habitan de manera simbiótica en los distintos órganos de un individuo sano. Existe evidencia suficiente como para afirmar que la colonización de dichos microorganismo sucede inmediatamente después del nacimiento, e incluso algunos autores sostienen que podría suceder dentro del útero. La cantidad de publicaciones científicas que abordan el tema del microbioma han aumentado exponencialmente en los últimos 5 años dejando claro su papel preponderante en la respuesta inmune y en el equilibrio salud enfermedad; afirmando que cambios en su ecosistema en términos de cantidad y calidad se asocia con el inicio o la perpetuación de diversas enfermedades.

**PALABRAS CLAVES:** MICROBIOTA, INMUNIDAD, BACTERIAS, HONGOS, ENFERMEDAD

## ABSTRACT

### Bibliographic Review: The Human Microbiome

*The human microbiome is understood as the huge group of microorganisms that inhabit symbiotically in a healthy human. There is enough evidence to affirm that the colonization of microorganism happens immediately after birth, in fact some authors claim that it could happen inside the uterus. The number of scientific publications that address the issue of the microbiome have increased exponentially in the last 5 years, making clear the predominant role in the immune response and in the health balance; affirming that changes in the ecosystem in terms of quantity and quality, are associated with the initiation or perpetuation of various diseases.*

**KEYWORDS:** MICROBIOTA, IMMUNITY, BACTERIA, FUNGI, HEALTH, DISEASE

## INTRODUCCIÓN

El microbioma, es un tema de dimensiones superlativas, se ha calculado que existen 300 veces más bacterias en un el organismo que estrellas en la vía láctea. Si comparamos las 40 millones de millones [1] de células que conforman el organismo con las 100 millones de millones de bacterias [2] que habitan en cada persona, es fácil concluir que un ser humano tiene más bacterias que células propias [3]. Su cantidad es inconcebible, y su influencia sobre el organismo apenas empezamos a comprender, aunque probablemente moldee la medicina del futuro. La presente revisión bibliográfica destaca los aspectos más importantes de la interacción entre el ser humano y sus bacterias en los distintos órganos y sistemas.

### Microbioma humano e inmunidad

Las células del sistema inmune innato interactúan en el interfaz huésped-microbioma y son capaces de detectar los microorganismos y sus productos metabólicos. Esto incluye metabolitos que son producidos por el huésped pero que son bioquímicamente modificados por bacterias intestinales y metabolitos que son sintetizados de novo por los microbios intestinales. Las células traducen esta información en señales genéticas e inmunes que modelan el metabolismo y la inmunidad del huésped. Las aberraciones en la comunicación entre el sistema inmune innato y el microbioma intestinal pueden contribuir al desarrollo de enfermedades muy compleja [4]. Las células inmunes dependen críticamente de una diversidad de metabolitos microbianos para el desarrollo y el comportamiento normales. Es el microbioma el que “educa y plasma” el sistema de defensa y sus respuestas. Cuando falla este proceso se desencadenan numerosas enfermedades: alergias, enfermedades autoinmunes, inflamatorias, metabólicas, neoplásicas, neurodegenerativas, obesidad, esteatosis hepática no alcohólica, etc. [3, 5]. Por lo que parece lógico que parte del tratamiento de estas condiciones incluya el “sanear el microbioma” [6]. Los estudios del microbioma enfrentan el desafío de descifrar los mecanismos de generación de novo, de la configuraciones disbióticas y diferenciar las asociaciones causales entre el huésped y el microbioma, que son responsables de los cambios microbianos implicados en el desarrollo de las enfermedades [7].

El microbioma, entonces, sirve como guardián y filtro en la comunicación con el mundo externo. Afecta la programación del desarrollo de los sistemas fisiológicos y del sistema inmune el mismo que debe establecer una inmunotolerancia frente al universo del microbioma bacteriano altamente diverso y cambiante especialmente en las superficies mucosas. La barrera inmunitaria en la vida temprana del huésped afecta directamente la viabilidad del embrión, la duración del embarazo, incluso la probabilidad de desarrollar un estado inflamatorio y el riesgo de sufrir enfermedades no transmisibles [8].

### Microbioma intestinal

Se denomina microbioma intestinal a una comunidad de aproximadamente cien billones de microorganismos, que en condiciones normales viven en el intestino humano. En la actualidad se considera a esta microbioma como un “órgano metabólico” con funciones en la nutrición, en la regulación de la inmunidad y en la inflamación sistémica. Lo que desplazó al concepto vigente que consideraba a estos microorganismos como un pequeño grupo de comensales englobados en el antiguo término de “flora intestinal” [9]. El microbioma se establece en el tracto digestivo inmediatamente después del nacimiento, tanto así que la vía por parto natural o cesárea define la colonización bacteriana intestinal del recién nacido [10] y juega un rol indispensable en el correcto crecimiento corporal, en el desarrollo de la inmunidad y en la nutrición [3].

Luego de comprender los importantes roles que cumplen los microorganismos habitantes del intestino, cabe la pregunta ¿cuál es el impacto de los antibióticos tan frecuentemente administrados en seres humanos? en modelos experimentales en animales, se ha podido observar que la exposición a antibióticos tiene un efecto local caracterizado por el aumento de las respuestas motoras intestinales. En estudios clínicos, observacionales y epidemiológicos en niños, existe evidencias suficiente sobre la asociación entre la exposición a antibióticos y un incremento en el riesgo de enfermedades como la obesidad, diabetes tipo 1 y 2, síndrome de intestino irritable, enfermedad celíaca, alergias y asma [11]. Por otra parte la administración de probióticos en forma sistemática no cuenta con suficiente evidencia de un impacto significativo sobre el microbioma fecal de adultos sanos [12]. Obviamente, estas observaciones, refuerzan la necesidad imperiosa de un uso racional de los antibióticos en situaciones indicadas y a dosis correctas.

### Microbioma y enfermedades respiratorias

No hasta hace mucho tiempo la vía aérea inferior era considerada una zona estéril, pero debido a los avances en el campo de la biología molecular esta teoría se ha desmoronado. Con la implementación de métodos diagnóstico basados en la cuantificación de ADN bacteriano se ha demostrado que el pulmón y en general las vías respiratorias albergan un microbioma única y extensa. Topográficamente la vía respiratoria es un órgano externo, que se encuentra en constante exposición al ambiente, con un intercambio de aire que alcanza los 7000 litros día, una superficie 30 veces mayor que la piel y una distancia entre la boca y el alveolo terminal de tan solo 50 cm. Por otra parte, las características ambientales con una adecuada tensión de oxígeno, alta humedad, pH y temperatura relativamente estable constituyen un ecosistema ideal para la colonización saprofita de bacterias, hongos y virus [13].

Nuevas investigaciones en el área de las enfermedades respiratorias se han centrado en entender y en demostrar que la interacción entre el huésped y los microorganismos son una parte fundamental de la salud, y que una pérdida del equilibrio en el microbioma respiratoria (disbiosis) aumente la susceptibilidad de padecer o perpetuar enfermedades crónicas como el asma, EPOC o la fibrosis quística [14].

En condiciones normales “como en otros órganos” la colonización pulmonar y bronquial sucede inmediatamente después del nacimiento y tiene implicación en la homeostasis de los tejidos pulmonares. La presencia temprana del microbioma contribuye de manera positiva en la programación de la respuesta inmunológica, provee de estímulos cruciales para la maduración local de células inmunes, favorece el funcionamiento de las células presentadoras de antígeno e influye en la respuesta a los aeroalérgenos. Esto se ha demostrado en estudios realizados con ratones de laboratorio a los que se ha inducido una baja presencia y poca diversidad de microorganismos, provocando una respuesta inmunológica inmadura con mayor susceptibilidad a alergias y asma. Esta situación se revierte al inocular de manera directa gérmenes inoocuos que inducen una respuesta de protección contra alergia e inflamación [15].

Hay que tener presente que el microbioma pulmonar puede verse afectado por situaciones externas que afectan al metaboloma sistémico y en especial cuando estas alteraciones atañen al intestino. Cambios en la dieta pueden liberar sustratos adecuados para el crecimiento anormal bacteriano rompiendo este equilibrio pulmón-intestino, la disrupción del microbioma intestinal causado por antibióticos altera la respuesta inmune en el pulmón. En el caso de recién nacidos que presentaron menor cantidad de bacterias intestinales en el primer mes de vida se demostró una mayor probabilidad de desarrollar asma o alergias, por lo contrario, los niños expuestos que viven en granjas tienen menos prevalencia de estas enfermedades [16]. En la vida adulta las agresiones continuas al

pulmón como el tabaco y la polución ambiental ocasiona disbiosis e inflamación. Alteraciones en la arquitectura pulmonar como en el caso de la fibrosis pulmonar idiopática, enfisema apical, reflujo gastroesofágico, cambios en la viscosidad del moco y pH presentes en la fibrosis quística y en otras enfermedades, son responsables de un cambio en el microbioma pulmonar y en parte de que las enfermedades se perpetúen [17].

### Microbioma de la superficie Ocular.

El epitelio conjuntival forma una barrera a las infecciones oculares y representa una interface entre el microbioma de la piel y la superficie ocular [18]. El microbioma ocular hace referencia a los microorganismos que colonizan la córnea y la conjuntiva y excluye aquellos pertenecientes a los párpados, ya que son considerados microbioma propio de la piel [19].

Estimaciones recientes acerca del número de bacterias que se encuentran formando el microbioma ocular, demuestran que la cantidad de colonias es mucho menor con respecto a otras mucosas. Se ha calculado que hay menos de 100 ufc/ml en cornea y conjuntiva, mientras que en la mucosa oral o gastrointestinal se encuentran 107-108 ufc/ml. Sin embargo, como sucede en el caso del intestino, una desregulación de la comunidad microbiana de la superficie ocular, como sucede en los usuarios frecuentes de lentes de contacto, síndrome de ojo seco, en tratamientos antibióticos o antiinflamatorios puede contribuir o desencadenar desórdenes oculares [18-20].

Un ejemplo de potencial importancia del microbioma ocular surge de un estudio publicado en el año 2002, acerca del rol de las bacterias comensales en el metabolismo de la mucina, demostrando que los individuos saludables poseían altos niveles de bacterias productoras de enzimas mucolíticas, que presumiblemente liberaban del exceso de mucina la superficie epitelial y del film lagrimal.

Esta mucina soluble, reduce el crecimiento bacteriano, creando un feedback regulatorio que controla el contenido bacteriano de la lágrima. Es fácil imaginar cómo variaciones en estas comunidades bacterianas comensales pueden alterar este circuito y permitir el crecimiento de otras bacterias potencialmente patógenas [18]. Otro estudio demostró que las variaciones del microbioma en los usuarios frecuentes de lentes de contacto inducían cambios que asemejaban al microbioma de la piel [21].

El estudio ACRANE (Antibiotic Resistance of Conjunctiva and Nasopharynx Evaluation) determinó que la alta exposición al uso tópico de macrólidos y fluoroquinolonas lleva a un incremento significativo dentro del microbioma habitual de especies Grampositivas, particularmente *Staphylococcus epidermidis*. Además, reportó una especie de *Staphylococcus spp* multiresistentes en pacientes que habían sido tratados con sulfas de forma crónica.

Otros estudios evidencian la asociación entre enfermedades oculares y alteraciones del microbioma no ocular, como es el caso del glaucoma donde se asocian las variaciones del microbioma de la mucosa oral, o la uveítis autoinmune que se asocia a las variaciones del microbioma gastrointestinal. Estos hallazgos han abierto la posibilidad de utilizar terapias basadas en el microbioma para tratar desórdenes oculares, a través del uso tópico de probióticos como *Lactobacillus*, con resultados alentadores luego de cuatro semanas de tratamiento [19].

### Microbioma urogenital

El efecto del microbioma autóctono mantiene un ambiente saludable para la reproducción y la función sexual. El microbioma vaginal varía de acuerdo a la edad, etnia, cambios hormonales (pubertad, embarazo y menopausia), hábitos intestinales, incontinencia uri-

naria, etc. [22]. La presencia de ácido láctico, producido principalmente por los *Lactobacillus spp* junto con los *Corynebacterium spp* mantiene un pH ácido en la vagina, lo que inhibe el crecimiento de bacterias patógenas de origen digestivo. Otras bacterias como los *Lactobacillus crispatus* y *jensenii*, producen agua oxigenada con un efecto bactericida [23]. En estudio como el publicado por Shipitsyna E, demostró que la disminución de *Lactobacillus* condicionan un aumento de bacterias como la *Gardnerella vaginalis* y *Atopobium vaginae* que contribuye al desarrollo de vaginosis bacteriana [24].  
Microbioma y metabolismo

El intestino humano es el entorno natural de una población numerosa, diversa y dinámica de microorganismos, principalmente bacterias, que se han adaptado a la vida en las superficies mucosas o en la luz del intestino [25, 26].

A lo largo de la vida, la composición de la flora intestinal puede modificarse de manera reversible o no; su variación se da en función de la dieta, el estrés ambiental, la fiebre, la terapia antibiótica y las enfermedades intestinales entre las más comunes, así como, el envejecimiento de la mucosa intestinal, el cambio del patrón alimentario [27].

El microbioma intestinal en el ser humano es la responsable de facilitar la digestión y el metabolismo de varios grupos de alimentos para convertirlos en nutrientes absorbibles, en base a la producción de enzimas; se considera un nuevo factor implicado en la regulación del peso corporal y las enfermedades asociadas, dada su influencia en las funciones metabólicas e inmunológicas del hospedador. El desequilibrio en el ecosistema intestinal, que junto con la endotoxemia, pueden ser factores inflamatorios responsables del desarrollo de resistencia a la insulina y el aumento de peso corporal [28, 29]

Por la relación establecida entre microbioma intestinal, el metabolismo y la inmunidad, el uso de estrategias dietéticas destinadas a modular la composición del microbioma, basadas en probióticos los cuales son microorganismos vivos que modulan, regulan y equilibran la flora intestinal, y en prebióticos que se constituyen en sustancias beneficiosas para el crecimiento bacteriano; podría contribuir al control de trastornos metabólicos de forma eficaz [30].

La enfermedad inflamatoria intestinal, la obesidad, diabetes mellitus tipo 2, colitis pseudomembranosa, o enfermedad de Crohn son patologías que se han asociado a cambios en la composición de la flora gastrointestinal. Esta asociación no necesariamente representa causalidad pudiendo ser la alteración de los microorganismos la causa inicial de la propia enfermedad [31]. Estudios llevados a cabo sobre individuos con síndrome metabólico, cuyo procedimiento fue la infusión de flora fecal procedente de individuos sanos delgados y consiguió mejorar el perfil de resistencia a la insulina a los pocos días de dicho trasplante [32].

### Microbioma, embarazo y nacimiento

Por todo un siglo, el paradigma ha sido que el útero es un ambiente estéril, siendo la primera exposición microbiana del ser humano al momento del nacimiento. Sin embargo, el uso de técnicas moleculares ha permitido detectar bacterias en placentas, líquido amniótico y meconio de embarazos normales. Estos hallazgos desafían el dogma anterior; no obstante, la literatura disponible actualmente no es suficiente para confirmar la posibilidad de una “colonización *in útero*”, en gran parte por limitaciones en los tipos de estudios realizados [33].

A su vez, existen diferentes posiciones al momento de identificar qué factores influyen en el desarrollo del microbioma infantil. En años recientes, varios estudios han identificado que el microbioma que coloniza inicialmente al recién nacido difiere de manera importante dependiendo de si el parto fue vaginal o por cesárea, obser-

vándose colonias que asemejan el microbioma vaginal de la madre en el primero caso, mientras que en el segundo se asemeja más al microbioma de la piel de la madre [33, 34]. Estos hallazgos, junto a la potencial asociación entre las cesáreas, las enfermedades alérgicas y autoinmunes, inició una "revolución" en la manera que se entienden estas enfermedades. Tanto así, que se originaron procesos como la "siembra vaginal", donde se traspasan fluidos vaginales a los recién nacidos por cesárea, como medicina preventiva [35]. Interesantemente, estudios tenían algunas limitaciones: Muestras muy pequeñas, potenciales factores de confusión, entre otras. En el 2017, Chu *et al*, presentaron los resultados de su estudio poblacional: si bien existe esta diferencia por tipo de parto al momento de nacer, al cabo de las 6 semanas de vida se produce una reorganización importante del microbioma infantil, guiada por la localización en el cuerpo e independiente del tipo de parto [36].

## CONCLUSIONES

El microbioma es una comunidad de microorganismos vivos reunidos en un nicho ecológico determinado, que cumple una importante función en la salud: estimula el sistema inmunitario, protege de la invasión por patógenos y obtiene energía de los nutrientes.








El ecosistema microbiano incluye especies nativas que colonizan permanentemente diversos órganos y una serie variable de microorganismos vivos que transitan temporalmente, en una relación simbiótica, forma de interacción biológica que hace referencia a la relación estrecha y persistente entre organismos de distintas especies, en la que el ser humano y las bacterias se benefician mutuamente. Los cambios en la configuración del microbioma alteran la homeostasis huésped-comunidad microbiana y repercuten en la salud [26].

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

JR: Microbioma humano e inmunidad, MP: Microbioma intestinal, AT: Microbioma y enfermedades respiratorias, MA: Microbioma de la Superficie ocular, MM: microbioma urogenital, PO: Microbioma y metabolismo, CS: microbioma embarazo y nacimiento.

Cada uno de los autores contribuyó de manera equitativa en un tema de la revisión

## INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

- Aldo Mateo Torracchi Carrasco - Docente de la Facultad de Medicina, Universidad del Azuay - Jefe de la Unidad de Técnicas Pulmonares del Hospital José Carrasco Arteaga -  ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9213-8597>
- Johann Franz Radax - Docente de la Facultad de Medicina, Universidad del Azuay -  ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7862-8178>
- Marisa Arcos - Prof. Adjunta Catedra de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina - Docente de Oftalmología, Facultad de Medicina, UCACUE, Cuenca, Ecuador -  ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5265-4709>
- Sandra Patricia Ochoa Zamora - Docente de la Facultad de Medicina, Universidad Católica de Cuenca -  ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5379-1446>
- Marco Vinicio Palacios Quezada - Docente de la Facultad de Medicina, Universidad del Azuay -  ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9815-7692>
- Miriann Alexandra Mora Verdugo - Docente de la Facultad de Medicina, Universidad del Azuay -  ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5318-7812>
- Carla Marina Salgado Castillo - Docente de la Facultad de Medicina, Universidad del Azuay -  ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1491-3551>

## ABREVIATURAS

ACRANE: Antibiotic Resistance of Conjunctiva and Nasopharynx Evaluation, ADN: Ácido Desoxirribonucleico, cm: Centímetros, EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, ufc/ml: Unidades Formadoras de Colonia por Mililitro

## RECOLECCIÓN DE DATOS Y MATERIALES

La revisión bibliográfica se realizó por cada autor, todas las citas se realizaron sobre artículos indexados y en revista de alto impacto.

## CONSENTIMIENTO PARA LA PUBLICACIÓN

Los autores cuentan con el consentimiento de publicación.

## APROBACIÓN ÉTICA Y CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACIÓN

No aplica

## AGRADECIMIENTOS

A las autoridades de la Universidad del Azuay y Universidad Católica de Cuenca por los espacios brindados para el desarrollo de este trabajo.

## FINANCIAMIENTO

Autofinanciado

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no reportan conflictos de interés

## CÓMO CITAR ESTE ARTICULO

Torrachi A, Arcos M, Ochoa S, Mora M, Radax J, Palacios M, Salgado C Revisión Bibliográfica: El Microbioma Humano. Rev Med HJCA 2017; 9(3): 275-279. DOI: <http://dx.doi.org/10.14410/2017.9.3.rb.50>

## PUBLONS

 Contribuye con tu revisión: <https://publons.com/review/1475142/>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bianconi E, Pievesan A, Facchin F, Beraudi A, Casadei R, Frabetti F, et al. An estimation of the number of cells in the human body. *Annals of human biology*. 2013;40(6):463-71. doi.org/10.3109/03014460.2013.807878
- Blaser MJ. Missing Microbes: How the Overuse of Antibiotics is Fueling our Modern Plagues. *Health Affairs*.
- Icaza-Chavez M. Microbioma intestinal en la salud y la enfermedad. *Revista de Gastroenterología de México*. 2013;78(4):240-8. doi.org/10.1016/j.rgmx.2013.04.004
- Thaiss CA, Zmora N, Levy M, Elinav E. The microbiome and innate immunity. *Nature*. 2016;535(7610):65-74. doi: 10.1038/nature18847
- Postler TS, Ghosh S. Understanding the Holobiont: How Microbial Metabolites Affect Human Health and Shape the Immune System. *Cell Metabolism*. 2017. doi.org/10.1016/j.cmet.2017.05.008
- Smolinska S, Jutel M, Cramer R, O'mahony L. Histamine and gut mucosal immune regulation. *Allergy*. 2014;69(3):273-81. DOI: 10.1111/all.12330
- Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nature Reviews Immunology*. 2017;17(4):219-32.
- Dietert RR. The microbiome-immune-host defense barrier complex (microimmunosome) and developmental programming of noncommunicable diseases. *Reproductive Toxicology*. 2017;68:49-58. doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.04.026
- Lorente F, Serra D. Alimentos funcionales: probióticos. *Acta Pediatr Espan*. 2001;59(3):150-5.
- Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC gastroenterology*. 2016;16(1):86. doi.org/10.1186/s12876-016-0498-0
- Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science*. 2016;352(6285):544-5. doi: 10.1126/science.aad9358
- Kristensen NB, Bryrup T, Allin KH, Nielsen T, Hansen TH, Pedersen O. Alterations in fecal microbiota composition by probiotic supplementation in healthy adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Genome medicine*. 2016;8(1):52. doi.org/10.1186/s13073-016-0300-5
- O'Dwyer DN, Dickson RP, Moore BB. The lung microbiome, immunity, and the pathogenesis of chronic lung disease. *The Journal of Immunology*. 2016;196(12):4839-47. doi: https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600279
- Marsland BJ, Gollwitzer ES. Host-microorganism interactions in lung diseases. *Nature Reviews Immunology*. 2014;14(12):827-35. doi: 10.1038/nri3769
- Nembrini C, Sichelstiel A, Kisielow J, Kurrer M, Kopf M, Marsland BJ. Bacterial-induced protection against allergic inflammation through a multicomponent immunoregulatory mechanism. *Thorax*. 2011;thx. 2010.152512. doi: 10.1136/thx.2011.160853
- Abrahamsson T, Jakobsson H, Andersson AF, Björkstén B, Engstrand L, Jenmalm M. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clinical & Experimental Allergy*. 2014;44(6):842-50. doi: 10.1111/cea.12253
- Huffnagle GB, Dickson RP. The bacterial microbiota in inflammatory lung diseases. *Clinical Immunology*. 2015;159(2):177-82.
- Abelson MB, Lane K, Slocum C. The secrets of ocular microbiomes. Review of Ophthalmology Online[WWW document] URL [http://www.reviewofophthalmology.com/content/t/ocular\\_disease/c/55178/\[5 December 2016, last day accessed\]](http://www.reviewofophthalmology.com/content/t/ocular_disease/c/55178/[5 December 2016, last day accessed]). 2015.
- Lu LJ, Liu J. Focus: Microbiome: Human Microbiota and Ophthalmic Disease. *The Yale journal of biology and medicine*. 2016;89(3):325.
- Arcos M, Farinati AE, Diluca MT, Santalucia MG. Pseudomonas aeruginosa Biofilm (BF) Adhesion and Dispersion on lenses under Ketorolac (KL) and Bromfenac (BR) influence. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2014;55(13):6259-.
- Shin H, Price K, Albert L, Dodick J, Park L, Dominguez-Bello MG. Changes in the eye microbiota associated with contact lens wearing. *MBio*. 2016;7(2):e00198-16. doi: 10.1128/mBio.00198-16
- Whiteside SA, Razvi H, Dave S, Reid G, Burton JP. The microbiome of the urinary tract [mdash] a role beyond infection. *Nature Reviews Urology*. 2015;12(2):81-90. doi: 10.1038/nrurol.2014.361
- Green KA, Zarek SM, Catherino WH. Gynecologic health and disease in relation to the microbiome of the female reproductive tract. *Fertility and sterility*. 2015;104(6):1351-7. doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.10.010
- Shipitsyna E, Roos A, Dancu R, Hallén A, Fredlund H, Jensen JS, et al. Composition of the vaginal microbiota in women of reproductive age-sensitive and specific molecular diagnosis of bacterial vaginosis is possible? *PloS one*. 2013;8(4):e60670. doi.org/10.1371/journal.pone.0060670
- Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*. 2006;124(4):837-48. doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.017
- Guarner F, Malagelada J-R. Gut flora in health and disease. *The Lancet*. 2003;361(9356):512-9. doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12489-0
- Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(Supplement 1):4578-85.
- El Kaoutari A, Armougom F, Gordon JI, Raoult D, Henricsson B. The abundance and variety of carbohydrate-active enzymes in the human gut microbiota. *Nature reviews Microbiology*. 2013;11(7):497-504. Doi: 10.1038/nrmicro3050
- Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012;489(7415):242-9. doi: 10.1038/nature11552
- Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490(7418):55-60. doi: 10.1038/nature11450
- Manichanh C, Borruel N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2012;9(10):599-608. doi: 10.1038/nrgastro.2012.152
- Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012;143(4):913-6. e7. doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.031
- Perez-Muñoz ME, Arrieta M-C, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*. 2013;5(1):48. doi.org/10.1186/s40168-017-0268-4
- Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(26):11971-5. doi: 10.1073/pnas.1002601107
- Biasucci G, Rubini M, Riboni S, Morelli L, Bessi E, Retetangos C. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early human development*. 2010;86(1):13-5. doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.01.004
- Cunnington AJ, Sim K, Deierl A, Kroll JS, Brannigan E, Darby J. "Vaginal seeding" of infants born by caesarean section. *British Medical Journal Publishing Group*; 2016. doi: 10.1136/bmj.1227
- Chu DM, Ma J, Prince AL, Antony KM, Seferovic MD, Aagaard KM. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nature medicine*. 2017;23(3):314-26. doi: 10.1038/nm.4272