

Perspectiva biosemiótica del eje microbiota-intestino-cerebro*

Biosemiotic Perspective of the Gut-Microbiota-Brain-Axis

Rebeca Méndez-Veras†

“Meaning is the guiding star that biology must follow”

Jakob von Uexküll

Resumen

La influencia de la microbiota en el comportamiento, la percepción y diversas facultades cognitivas se ha estudiado en diferentes especies, incluidos el humano. Mas directamente se observa por alteraciones en la microbiota intestinal de pacientes con enfermedades neuropsiquiátricas. Los aportes que el estudio de signos y significado enriquecen la información producida por la metagenómica. Este trabajo presenta una introducción al tema de la microbiota/microbioma desde la biosemiótica, usando la teoría del *Umwelt* y el círculo funcional Uexkülliano como plataforma, no porque sean las únicas, sino por ser parte de los pilares de esta disciplina.

Palabras clave: microbiota - biosemiótica - microbioma - eje-microbiota-intestino-cerebro - Umwelt

Abstract

The microbiota's influence on behavior, perception and cognitive faculties has been studied in different species, including humans. More directly it is observed by alterations in the intestinal microbiota of patients with neuropsychiatric diseases. The contributions of the study of signs and meaning enrich the data produced by metagenomics. This paper presents an introduction to the subject of the microbiota/microbiome from a biosemiotic perspective, using the *Umwelt* theory and the Uexküllian functional circle as a platform, not because it is the only one, yet they are one part of the pillars of this discipline.

Keywords: microbiota - biosemiotics - microbiome - gut-microbiota-brain-axis - Umwelt

* Recibido: 5 de enero de 2024. Aceptado con revisiones: 20 de marzo de 2024.

† Instituto de Investigaciones Químicas, Biológicas, Biomédicas y Biofísicas, Universidad Mariano Gálvez de Guatemala, Guatemala. Para contactar al autor, por favor, escribir a: rmendez@umg.edu.gt.

Metatheoria 14(2)(2024): 33-47. ISSN 1853-2322. eISSN 1853-2330.

© Editorial de la Universidad Nacional de Tres de Febrero.

© Editorial de la Universidad Nacional de Quilmes.

Publicado en la República Argentina

1. Introducción

La relación que los organismos tienen con su microbiota es compleja. Como microbiota se conoce a los microorganismos que forma parte de un organismo y el microbioma es la colección de los genes y genomas microbianos. En este trabajo, nos enfocaremos principalmente en las bacterias y su material genético –microbioma–, aunque otros grupos como hongos, virus, arqueas, y parásitos también son considerados componentes de la microbiota del humano. Es importante diferenciar entre los términos *microbiota* y *microbioma* aunque suelen utilizarse de manera intercambiable.

Como microbiota se entiende entonces a todos los microorganismos residentes que forman parte de un hospedero. El término holobionte fue introducido por Margulis en 1991 y se refiere a un organismo con su microbiota. La definición ha sido utilizada ampliamente en la biología evolutiva y profundizada por los estudios de Rosenberg quienes formularon la teoría del hologenoma, proponiendo que el hospedero y su microbiota (el holobionte) son una unidad evolutiva (Rosenberg & Zilber-Rosenberg 2018).

En el caso del ser humano, la proporción de microorganismos varía según la parte del cuerpo, siendo el colon el que alberga la mayor cantidad de ellos, lo que destaca su importancia y funciones en el intestino y en el organismo entero. El total de células humanas es de 10 a 37 trillones, mientras que el total de la microbiota es de 10 a 100 trillones. En cuanto a genes, los microbianos son alrededor de 3 millones comparado con aproximadamente 30,000 que forman parte del genoma humano (Sender *et al.* 2016). Si el material genético es lo más propio de una especie, esta diferencia nos hace cuestionar qué tan *humanos* somos, considerando que en un individuo los genes microbianos superan ampliamente a los humanos.

Las funciones de la microbiota son diversas. De manera general incluyen la nutrición, el metabolismo y la inmunidad. Varios factores como la vía de nacimiento, estilos de vida (alimentación y actividad física), la edad y el uso de medicamentos, influyen tanto en su composición como en su funcionalidad.

Los estudios de la microbiota están planteando preguntas y desafiando paradigmas desde la perspectiva científica y filosófica, por ejemplo, la identidad e individualidad del humano. Se ha demostrado que la microbiota no es un mero espectador, sino que desempeña funciones activas en el mantenimiento de la homeostasis fisiológica del hospedero pero que también influye en sus capacidades cognitivas. Disrupciones en sus mecanismos pueden afectar no solo el estado de salud sino hasta el comportamiento, lo cual repercute tanto en la microbiota, como en el individuo.

Distintos retos surgen de los estudios de la microbiota, tanto metodológicos, como filosóficos y éticos, por lo que la investigación en este campo se hace imperativa, especialmente por la influencia que los microorganismos tienen en el mantenimiento de la homeostasis. La interpretación de los mecanismos causales de los microorganismos en la salud es fundamental. Un aspecto crucial es determinar si la microbiota debe considerarse como una entidad homogénea o como una colección de componentes distintos. A pesar de estar compuesta por diversas especies, la microbiota funciona como un sistema unificado, ejerciendo un efecto colectivo en la salud del hospedero (Sender *et al.* 2016).

En este trabajo introduciré una perspectiva de cómo la biosemiótica puede ayudar a comprender el eje-microbiota-intestino-cerebro en el ser humano, utilizando la teoría del Umwelt y el círculo funcional de Jakob von Uexküll. Esta visión es solo una pequeña ventana al tema de la microbiota, pues la biosemiótica cuenta con diversas herramientas para abordarlo, pero el enfoque Uexkülliano es de los más adecuados.

2. Microbiota intestinal y salud humana

Se entiende como *microbiota* al conjunto de microorganismos que residen en un organismo, generalmente en un estado simbiótico, es decir, sin causarle daño. Incluye diversos grupos como

bacterias, virus, parásitos, arqueas y hongos, los cuales cohabitan en un estado de equilibrio u homeostasis. Estos grupos suelen estar conformados por diferentes subgrupos que a su vez se subdividen en familias, géneros y especies de acuerdo con su clasificación taxonómica. A la colección de genes y genomas de estos microorganismos se le denomina *microbioma*. Si bien los términos son utilizados de manera intercambiable, microbiota y microbioma, no se refieren a lo mismo por lo que es importante comprender la diferencia.

La mayor parte de estudios de microbioma se concentran en el grupo bacteriano. Para efectos de este trabajo nos enfocaremos solamente en las bacterias que residen en el ser humano, aclarando que no son los únicos microorganismos residentes y que esto mismo sucede en otros animales y organismos.

Otro término importante de explicar es el de *holobionte*. Este concepto fue introducido por Lynn Margulis en 1991 y se refiere a la unidad biológica constituida por un hospedero y su comunidad de microorganismos residentes (Simon *et al.* 2019). Rosenberg y Zilber-Rosenberg llevan este concepto más allá y postulan la teoría del hologenoma, proponiendo que es más bien el holobionte la unidad evolutiva y no los organismos de manera aislada (Rosenberg & Zilber-Rosenberg 2019, Zilber-Rosenberg & Rosenberg 2021). Esta teoría ha sido bien recibida por muchos, pero aún es cuestionada (Suárez 2021).

Para tener más contexto del rol que la microbiota juega en el humano es importante considerar algunos datos. Por ejemplo, la cantidad de células que existen en el cuerpo humano. Este es un número muy difícil de establecer debido a la complejidad de factores que se requieren controlar para determinar una cantidad aproximada. Se estima que el total de células humanas está comprendido entre 10 a 37 trillones (dependiendo de edad, sexo y etapa del ciclo vital), mientras que la cantidad de células bacterianas residentes es de 10 a 40 trillones. Para algunos, la relación de células humanas/bacterianas puede estar entre 1:10 a 1:1 (Hatton *et al.* 2023). La proporción de microorganismos varía según la parte del cuerpo, siendo el colon el que alberga la mayor cantidad (10^{14}), destacando la importancia de sus funciones en el intestino y en el organismo entero (Sender *et al.* 2016b). Gracias a los estudios metagenómicos se sabe que los genes que codifican proteínas microbianas son alrededor de 3.3 millones, comparados con los aproximadamente 30,000 genes humanos (Amon & Sanderson 2017).

La microbiota es variable a lo largo de la vida de un individuo. Las mayores variaciones se experimentan durante la infancia, encontrando estabilidad en la adultez (Costea *et al.* 2017). Factores como la vía de nacimiento, la alimentación, la actividad física, la edad y el uso de medicamentos, influyen tanto en la composición microbiana como en su funcionalidad.

Las funciones de la microbiota intestinal son diversas. De manera general incluyen la nutrición, el metabolismo y la inmunidad, limitando la invasión de patógenos y promoviendo mecanismos de protección en el hospedero (Fung 2019). También participa en la producción y regulación de metabolitos que tienen efecto tanto en el estado homeostático como patológico (Amon & Sanderson 2017). La microbiota no es un agente pasivo, sino que activamente participa en la dinámica regulatoria y protectora del hospedero.

Gracias a los avances de la genética, los estudios de microbioma han tomado auge en las últimas dos décadas. Tres son las preguntas que rodean la investigación en el tema del microbioma: ¿Quiénes son esos microorganismos?, ¿Qué hacen? y ¿Cómo lo están haciendo? Para responderlas se requiere de las técnicas genómicas y de una gran cantidad de estudios. Si bien el estándar de oro sigue siendo los métodos de la microbiología convencional, éstos son limitados en su capacidad de detectar múltiples microorganismos. Las técnicas moleculares permiten identificar a miles de especies simultáneamente convirtiéndolas en la herramienta perfecta para los estudios de microbioma. El material genético bacteriano sirve para identificar y clasificar a los diferentes grupos taxonómicos. La técnica generalmente utilizada es la secuenciación de la región 16S del ARN ribosomal (rRNA) por medio de la cual se identifica y estima la abundancia de las especies bacterianas (Gordo 2019). Esto permite conocer quiénes son, aunque no indica qué es lo que están haciendo. Para responder a esa pregunta se necesita detectar los metabolitos que estos microorganismos producen, y esto se estudia por medio de técnicas de

metabolómica. Son estos metabolitos microbianos los que permiten la comunicación fluida entre las células del hospedero y la microbiota.

Desequilibrios en la homeostasis de la microbiota intestinal están relacionados con el apareamiento de enfermedades crónicas. El término disbiosis se refiere a esa pérdida de equilibrio entre las especies microbianas debido a desbalances en sus interacciones, composición o funcionamiento. Esta inestabilidad se ha asociado a estados patológicos. Aunque aún se está estudiando, existe disbiosis en la etiología de muchas enfermedades crónicas, confirmando la contribución de la microbiota en esos procesos (Arnoriaga-Rodríguez & Fernández-Real 2019, Dietert & Dietert 2012, Kim *et al.* 2017). La contribución de la microbiota en el desarrollo de enfermedades crónicas es un tema de interés y blanco de amplia investigación. Si bien aún no se puede establecer causalidad, sí se puede inferir una asociación. Este es otro de los retos de los estudios de microbioma, pues si bien existe relación entre estados disbióticos y la presencia de enfermedades crónicas, no puede concluirse que la microbiota es el origen de la patología.

Trastornos neuropsiquiátricos y metabólicos como la ansiedad, la depresión, la obesidad y la diabetes tipo 2, se ven significativamente impactadas la microbiota. Estudios con modelos animales utilizando antibióticos, modelos de ratones libres de gérmenes (*germ free*) y trasplantes fecales han demostrado que la microbiota intestinal influye en el cerebro (Cryan *et al.* 2019, Desbonnet *et al.* 2015, Lu *et al.* 2018).

Respondiendo entonces a las tres preguntas generales, quiénes son, qué hacen y cómo lo hacen. Estos microorganismos han sido identificados por pruebas moleculares de alta generación por lo tanto se clasifican a nivel de género y especie, por lo tanto se sabe quiénes son y se sigue descubriendo a nuevas especies. Lo que hacen, es mantener la homeostasis y participar en procesos regulatorios del hospedero. Y esto lo realizan a través de interacciones tanto entre ellos como con las células del organismo, comunicándose por medio de metabolitos bacterianos, hormonas y neurotransmisores.

3. El eje microbiota-intestino-cerebro (EMIC)

El eje microbiota-intestino-cerebro (EMIC) se refiere a la comunicación bidireccional entre el sistema entérico y el cerebro. Esta comunicación se lleva a cabo a través de mecanismos de señalización, donde la microbiota residente desempeña funciones vitales. La microbiota intestinal, las células y el cerebro se comunican a través de la liberación de neurotransmisores, neuropéptidos y hormonas, regulando la función inmunológica y produciendo metabolitos microbianos que modulan la función cerebral y el comportamiento. Estas vías están alteradas en trastornos neuropsiquiátricos, lo que destaca la importancia de comprender la participación de la microbiota en la fisiopatología de estas enfermedades (Iannone *et al.* 2019, Rea *et al.* 2020).

Se ha descubierto que la microbiota intestinal afecta las actividades de las células madre neurales, muestra una trayectoria de desarrollo paralela con el desarrollo cerebral, regula la morfología y la neurogénesis del hipocampo, y participa en la relación funcional del eje intestino-cerebro (Cryan *et al.* 2019). La neurogénesis es el proceso de generación de nuevas neuronas en el cerebro. Múltiples estudios, principalmente realizados en animales, han demostrado el impacto de la microbiota y sus desequilibrios asociados con enfermedades en las actividades de las células madre neurales, incluyendo la proliferación y diferenciación, en las regiones del cerebro involucradas en la neurogénesis (Cerdó *et al.* 2020, Luczynski *et al.* 2016). Una región cerebral específica influenciada por la microbiota intestinal es el hipocampo, que contribuye significativamente en el aprendizaje, la memoria y la respuesta al estrés y a los antidepresivos. Los microorganismos regulan la morfología y la neurogénesis en esta área influyendo en las funciones cerebrales reguladas por la neurogénesis hipocampal adulta a través de mecanismos inmunológicos, metabolitos y moléculas endocrinas (Guzzetta *et al.* 2022, Luczynski *et al.* 2016).

La disbiosis puede alterar los niveles de neurotransmisores cerebrales a través de mecanismos que incluyen la regulación, producción y consumo de neurotransmisores, así como la modulación de la

neurogénesis en el hipocampo. A través de vías específicas, ciertos grupos bacterianos modulan los niveles de neurotransmisores en el cerebro, lo cual puede repercutir en el comportamiento, la cognición y la salud mental (Guzzetta *et al.* 2022, Ogbonnaya *et al.* 2015).

3.1. Comunicación en el EMIC

Los mecanismos de neurotransmisores y las moléculas involucradas en la comunicación entre el sistema nervioso y la microbiota participan en la regulación de las funciones cognitivas y el bienestar emocional. La microbiota intestinal es capaz de sintetizar y metabolizar diversos neurotransmisores presentes en mamíferos, modulando sus niveles y, por ende, influyendo en el comportamiento y la cognición (Ganci *et al.* 2019, Palacios-García & Parada 2020, Roth *et al.* 2021). Las bacterias intestinales utilizan principalmente dopamina, norepinefrina, serotonina, ácido gamma-aminobutírico (GABA), histamina y metabolitos intermedios como el triptófano y los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) para comunicarse con el sistema nervioso central (SNC) (Roth *et al.* 2021). Se cree que estas vías de señalización son vitales para dar forma a la función cerebral y al comportamiento, y pueden estar alteradas en una amplia gama de trastornos neuropsiquiátricos (Sampson & Mazmanian 2015).

La serotonina es un neurotransmisor fundamental en la diferenciación neuronal, la mielinización y la formación de sinapsis. Desempeña una función vital en la patogénesis de trastornos como la depresión, la ansiedad y en la regulación del comportamiento, constituyendo un nexo esencial en el eje microbiota-intestino-cerebro (EMIC), ya que actúa como una molécula de señalización en el sistema nervioso entérico y el sistema nervioso central (Treisman 2017). La microbiota intestinal puede influir en las concentraciones de serotonina en el tracto gastrointestinal y modular el EMIC a través de procesos neuronales entre el sistema nervioso entérico (SNE) y el sistema nervioso central (SNC). El SNE regula la función del tracto gastrointestinal, participando en la síntesis de serotonina en el intestino. Las neuronas serotoninérgicas están presentes en ambos plexos, submucoso y mientérico, regulando respectivamente las secreciones mucosas, el flujo sanguíneo y la motilidad intestinal (O'Mahony *et al.* 2015, Sahu *et al.* 2018).

Grupos bacterianos específicos influyen en la síntesis y el metabolismo de la serotonina en el intestino. En particular, ciertas especies de Clostridiales afectan las vías de la serotonina. Se ha demostrado que las bacterias formadoras de esporas incrementan los niveles de serotonina en las células enterocromafines del colon al producir subproductos metabólicos que impactan directamente la producción y liberación de serotonina. No obstante, aún no está claro si las bacterias Clostridiales producen serotonina mediante la descarboxilación de triptófano, un mecanismo observado en otros géneros bacterianos como *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Escherichia coli* y *Klebsiella*. Otras especies microbianas, como *Candida* y *Enterococcus*, también pueden sintetizar serotonina y regular su metabolismo (Treisman 2017).

Las especies bacterianas modulan la síntesis y el metabolismo de la serotonina en el intestino mediante la producción de subproductos específicos. Por ejemplo, los ácidos grasos de cadena corta son producidos por ciertas bacterias intestinales a partir de la fermentación de fibra dietética. Los AGCC, como el butirato, el propionato y el acetato, han demostrado tener un impacto significativo en la producción y liberación de serotonina (O'Mahony *et al.* 2015).

La influencia de la microbiota intestinal se extiende más allá de la síntesis y el metabolismo de la serotonina. Los microorganismos intestinales pueden interactuar con la serotonina y con fármacos que afectan su metabolismo, como los antidepresivos. Ciertas especies bacterianas en el intestino pueden responder a la serotonina y sus análogos (Fung *et al.* 2019).

Las alteraciones en el microbioma intestinal se han asociado con varios trastornos mentales, incluyendo la ansiedad, la depresión y la psicosis (Sarkar *et al.* 2018, Severance & Yolken 2020). La microbiota actúa como un reservorio de información sobre la salud mental del huésped. Decodificar esta

información podría proporcionar valiosos conocimientos sobre la etiología y la fisiopatología de los trastornos psiquiátricos, permitiendo una comprensión más profunda de estas condiciones.

4. Perspectiva biosemiótica del eje microbiota-intestino-cerebro

La biosemiótica es una disciplina que integra principios de áreas como la biología la semiótica y la filosofía para el estudio del significado de los signos en la naturaleza, es decir, el proceso semiótico en los organismos vivos y en sus interacciones con otros y con su entorno. En el contexto de la microbiota, la biosemiótica puede ayudar a comprender cuestiones estudiadas por la metagenómica, como la individualidad del ser humano y los mecanismos de comunicación internos y externos. Es decir, provee una perspectiva de la individualidad no solo desde la metáfora sino desde el significado, y propone abordar los procesos internos desde la simbología y su interpretación. En este contexto, lo que sucede en el organismo no son eventos aislados sino un conjunto de interacciones dinámicas donde la semiosis cumple una función vital.

Según los principios de la biosemiótica todo en la naturaleza es semiosis pero la forma de describirla y comprenderla es muy diferente. Algunas de las líneas más generales que incluye esta disciplina son la biosemiótica física, zoosemiótica, biología de código y la biosemiótica hermenéutica (Barbieri 2009). Para comprender mejor la relación de la microbiota con el hospedero humano considero que puede utilizarse algunos elementos de la biología de código, pero finalmente es la biosemiótica hermenéutica y fenomenológica la que aporta elementos más asertivos. Todo en la naturaleza es semiosis y la microbiota gastrointestinal no es la excepción.

La biosemiótica es un campo relativamente joven que se establece en los años sesenta. Tiene influencias de semiólogos como Charles Peirce, Juri Lotman y Thomas Sebeok. Este último junto con otros como Thure von Uexküll, Jesper Hoffmeyer, Kalevi Kull, Donald Favareau y Claus Emmeche son algunos de los impulsores de esta disciplina. El término biosemiótica surge cuando Thomas Sebeok cuestiona el hecho de que “*la semiosis solo exista en la cultura y que sea parte exclusiva del lenguaje y de la mente humana*” como se creía originalmente. Si la cultura posee componentes biológicos, indica Sebeok, seguramente existen procesos semióticos en otros espacios de la naturaleza (Barbieri 2009).

Uno de los mayores influyentes de la biosemiótica ha sido el biólogo Jakob von Uexküll, quien introdujo el término *Umwelt* para explicar el universo subjetivo que vive cada organismo en la naturaleza. Tanto el *Umwelt* como el círculo funcional de Uexküll lo usaré para incorporar la visión biosemiótica a la relación de la microbiota con el hospedero humano.

La teoría del *Umwelt* propone que los organismos perciben el mundo de una forma única y que esta percepción es individual y propia del contexto que cada organismo vive. La posibilidad de percibir está asociada a las capacidades sensoriales y cognitivas, y si bien, parece estar cargada de subjetividad, es más bien una interacción entre percepción y procesos, es decir, entre percibir y actuar (Castro García 2011, Zengiaro 2023). El *Umwelt* (*Umwelten* en plural) es el mundo desde la mirada individual, es decir, tal como lo percibe cada individuo, cada organismo. Ahora bien, esta percepción, que incluye la interacción con el ambiente exterior, también está influenciada por el mundo interior o *Innenwelt* que contribuye a percibir y reaccionar hacia afuera. El *Merkwelt* es el mundo percibido por el organismo a través de signos perceptuales, es decir, estímulos detectados y procesados por sistemas sensoriales. El mundo exterior, es decir todos los estímulos disponibles en un espacio es el *Außenwelt*, y el *Wirkwelt* es el conjunto de acciones y efectos, el mundo de las acciones del organismo. Por lo tanto, el mundo circundante (*Umwelt*) está compuesto por el mundo perceptivo (*Merkwelt*) y el mundo de los efectos (*Wirkwelt*) (Heredia 2021).

El concepto de *Umwelt* tiene varias interpretaciones. No solo desde la biología sino también de otras disciplinas como la filosofía y la psicología. El trabajo de von Uexküll influyó a otros pensadores, por

ejemplo Heidegger y Ortega y Gasset, por solo mencionar a algunos. De este último, su famosa frase “yo soy yo y mis circunstancias” tiene influencia Uexkülliana (Pérez 2018).

El círculo funcional es una propuesta que plantea Uexküll para explicar las interacciones del organismo con su entorno. Requiere de un dinámicas entre la percepción, interpretación y respuesta. Las primeras dos son internas, la tercera es externa; ese encuentro de mundos, -interior y exterior-, se expresa mediante círculos funcionales, la suma de los cuales genera un campo multisensorial del entorno (Castro García 2011, Zengiaro 2023). De un lado del círculo funcional se encuentra un órgano receptor (perceptual) del estímulo o signo, y por el otro está el órgano efector, que produce una respuesta significativa. El signo es un elemento específico en el ambiente que el organismo percibe. El efecto es la respuesta interna generada hacia el signo y el objeto es la percepción del signo combinada con la respuesta, formando un objeto significativo en el *Umwelt* del organismo. El círculo funcional es, según Uexküll, el mecanismo básico para elaborar significado en todos los organismos, incluso en cada célula (Kull 2019).

En cuanto al EMIC, el círculo funcional representa claramente la relación entre los sistemas entérico y nervioso. De hecho, el gráfico es ampliamente utilizado en las ciencias biomédicas para explicar distintos procesos fisiológicos y de retroalimentación negativa. Siendo la comunicación intestino-cerebro un proceso bidireccional, la microbiota participa en ambas vías. Si bien el órgano efector es el tracto gastrointestinal y el receptor el sistema nervioso, la microbiota se encuentra entre los dos como receptor y portador de significado.

La microbiota es susceptible a cambios en la alimentación a los cuales reacciona produciendo metabolitos como ácidos grasos de cadena corta que son detectados por el intestino que envía señales al cerebro por medio del nervio vago. Al ser detectadas estas señales se presentan cambios en el estado de ánimo, por ejemplo la sensación de bienestar o el incremento del estrés. Esto altera la percepción que el hospedero tiene de su mundo, su *Umwelt*. De acuerdo con esta teoría, un organismo puede entrar en contacto con un objeto y no estar consciente de esta interacción, pero eso no indica que la interacción no exista o sea significativa. De manera práctica no somos conscientes de la acción de la microbiota, pero sí del efecto que causan. Que los humanos somos un sistema de signos, no es una metáfora sino una realidad, y también los son los microorganismos que nos habitan.

En general, las bacterias también conocen, aprenden, tienen memoria, se comunican y socializan, no solamente mediante la transmisión de mensajes, sino que existe elección, toma de decisiones que buscan la supervivencia (Lyon 2015). Para comprender mejor la relevancia de esto, es importante profundizar en lo que entendemos por cognición, -una facultad que va más allá del antropocentrismo-, y la relación entre un hospedero consciente con una microbiota residente también consciente.

Simplificando, el término *cognición* significa *conocer*. Abarca todos los procesos involucrados en la capacidad de aprender, descubrir, reconocer, comprender (Boem *et al.* 2023). Incluye una gran gama de funciones incluyendo atención, lenguaje, memoria, solución de problemas, toma de decisiones y percepción. Por siglos, se ha considerado que la cognición es una facultad exclusiva del ser humano, pero desde hace décadas, se reconoce como una capacidad propia de todos los seres vivos.

El reconocimiento de la cognición en organismos sin sistema nervioso central ha roto paradigmas antropocéntricos y, aunque sigue siendo cuestionada, también es aceptada por muchos (Lyon 2015). El proceso cognitivo en microorganismos va más allá del simple acto de conocer, incluyendo, por ejemplo, la toma de decisiones y el aprendizaje. La cognición mínima, esa capacidad de los microorganismos para exhibir comportamientos inteligentes ha sido objeto de investigación durante algún tiempo (Castro García 2011). La agencia y la competencia exhibidas por los microorganismos sugieren la presencia de una forma de inteligencia microbiana. Las bacterias individuales pueden interpretar su entorno y tomar acciones que van más allá de sí mismas. Sin ser el objetivo de este trabajo profundizar en la inteligencia microbiana o en la cognición mínima, sí es importante colocar la atención en el hecho de que los microorganismos no actúan de manera autómatas ni mecanicistas. La comunicación por medio de signos

y la capacidad de interpretarlos, hace que el mundo microbiano esté “repleto” de semiosis, lo cual realza la necesidad de comprender estos procesos para un mejor abordaje de la salud humana en general (Sharov & Vehkavaara 2015).

La inteligencia microbiana se refiere a la capacidad de los microorganismos para mostrar comportamientos inteligentes a nivel individual y colectivo. A diferencia de las máquinas pasivas que simplemente reaccionan a estímulos externos, los organismos vivos, incluidos los microorganismos, son agentes activos que crean e interpretan signos y símbolos interactuando entre ellos y su ambiente.

La cognición mínima, o basal, se refiere a los procesos y mecanismos fundamentales que permiten a los organismos rastrear estados ambientales y responder adecuadamente para la supervivencia y la reproducción. El término “basal” se refiere a los procesos primarios y subyacentes compartidos entre diferentes formas de vida, que van desde procariotas y eucariotas unicelulares hasta plantas y animales con y sin sistemas nerviosos (Castro García 2015, Lyon 2015).

El concepto de cognición basal abarca un conjunto de herramientas generadoras de comportamiento que consisten en diversas capacidades, como la detección, la percepción, la memoria, la valencia, el aprendizaje, la toma de decisiones y la comunicación. Cada elemento de este conjunto de herramientas puede estudiarse de manera independiente y, notablemente, se encuentran mecanismos biofísicos comunes en los diferentes dominios de la vida involucrados en la implementación de estas capacidades (Lyon 2015).

Los microorganismos exhiben comportamientos adaptativos que contribuyen a su supervivencia, como la formación de colonias. Aunque a nivel individual, estos comportamientos junto con la toma de decisiones impactan el bienestar de las colonias. Los microorganismos logran objetivos comunes y demuestran la importancia de la supervivencia colectiva. Como menciona Jakob von Uexküll, todas las células vivas tienen un sello único que es el significado. El EMIC incluye el uso de signos y señales para mantener las vías de comunicación entre el cerebro y la microbiota. Por lo tanto, el rol de la biosemiótica es acercarse, y buscar el significado en ese diálogo.

5. Retos técnicos, filosóficos y éticos en los estudios de la microbiota

El campo de los estudios del microbioma está lleno de controversias, desde problemas técnicos como potenciales de contaminación en las pruebas de secuenciación, o el enfoque exclusivamente en las bacterias en detrimento de otros microorganismos, hasta cuestionamientos éticos y filosóficos de mayor profundidad (Badal *et al.* 2019, Bharti & Grimm 2021, Kodikara *et al.* 2022). La falta de herramientas bioinformáticas y estadísticas completamente desarrolladas para analizar grandes conjuntos de datos de secuencias es otro de los desafíos a los que los laboratorios se enfrentan. A pesar de estos retos, los avances en técnicas basadas en ADN están proporcionando nuevas perspectivas sobre la vida microbiana.

A pesar de que el intestino humano está colonizado por más de 40 especies bacterianas diferentes, algunas de ellas no pueden ser detectadas con las técnicas de laboratorio actuales (Gilbert *et al.* 2018). La diversidad de especies es uno de los parámetros que se considera como indicador de un buen estado de salud; sin embargo, aún no hay acuerdo sobre cuáles deberían ser estas especies. Las limitaciones metodológicas representan un gran problema en los estudios del microbioma, especialmente cuando se trata de llegar a conclusiones. Existe una dificultad para identificar el microbioma basal en el intestino debido a las complicaciones para detectar algunas especies que se encuentran en menor concentración (Rosenberg y Zilber-Rosenberg 2018). Se prefiere el término *saludable* al de *normal* al referirse al microbioma. *Normal* no es una característica que pueda generalizarse, ya que cada grupo de microorganismos se considera único en cada individuo y sitio del organismo (Gupta *et al.* 2017, Mousa *et al.* 2022). Es complicado establecer qué es un microbioma normal o saludable, y el concepto de disbiosis debe considerar no solo los microorganismos residentes, sino también otros factores como el estilo de vida y el genotipo del hospedero. Si estas nociones básicas todavía están en debate, las preguntas

más complejas permanecen inexploradas y en su mayoría sin respuesta. Otro aspecto para considerar en la descripción de una microbiota saludable es que la mayoría de los estudios sobre el microbioma provienen de países occidentales, donde las muestras recogidas son de poblaciones más urbanizadas. La diversidad étnica es necesaria para una comprensión más profunda del microbioma colectivo. Un intestino saludable sigue siendo un concepto que no puede establecerse, ya que las variaciones entre/intra-individuos definen su microbiota (Rosenberg & Zilber-Rosenberg 2019).

Uno de los problemas en la investigación del microbioma es la interpretación de los mecanismos causales de la disbiosis en la salud (Rosen y Palm 2017). Entre los cuestionamientos principales está si la microbiota debe considerarse como una entidad homogénea o como una colección de partes distintas. Aunque compuesta por varias especies, la microbiota funciona como un todo unificado, ejerciendo un efecto colectivo sobre la salud (Sender *et al.* 2016). El consenso está lejos de llegar y en la medicina práctica, la relación entre el hospedero y su microbiota se entiende mejor como correlación que, como causalidad, siendo los hallazgos más inferenciales que concluyentes (Sender *et al.* 2018).

Varios estudios en ratones han abordado la modulación del comportamiento por microorganismos. Los trastornos de ansiedad y del estado de ánimo se han vinculado a cambios en la composición intestinal en roedores (Neufeld *et al.* 2011). Se pueden realizar intervenciones concretas si somos más conscientes de la influencia de los microorganismos en nuestros cerebros y lo que pueden hacer para mantener o recuperar nuestra salud. Esto también es crucial para nuestro conocimiento, comprensión y forma de aprendizaje. No obstante, se requieren más datos para concluir.

En el caso de los trastornos de salud mental, el uso de psicobióticos ha cobrado gran interés y existen varios ensayos clínicos que los incluyen como terapéuticos. Se han obtenido resultados relevantes en pacientes con trastornos del espectro autista (TEA), donde se especula que la disbiosis intestinal puede estar vinculada al desarrollo de la enfermedad (Lombardi & Troisi 2021). Aún no se ha llegado a una conclusión porque faltan datos que respalden esta afirmación. Sin embargo, la medicina personalizada podría necesitar considerar la integración de una nutrición dirigida en sus tratamientos, incluso para enfermedades mentales (Lavazza y Sironi 2019).

Un punto focal enfatizado por los investigadores del microbioma es que la participación de los microorganismos en la salud y la enfermedad requiere una consideración más profunda. Por ejemplo, en el caso de los probióticos y las intervenciones relacionadas con la microbiota, su uso debe evaluarse cuidadosamente, y deben considerarse los posibles riesgos y beneficios (mentales) para la salud. Por esto, la influencia del microbiota en la percepción humana, las funciones cognitivas y el comportamiento también plantea preguntas éticas y regulatorias (Lavazza y Sironi 2019, Palacios-García y Parada 2020, Sarkar *et al.* 2018).

El trasplante fecal de microbiota (TFM) se ha utilizado ampliamente, especialmente para el tratamiento de la enterocolitis por *Clostridium difficile* con excelentes resultados. Sin embargo, algunos receptores de TFM pueden adquirir algunas características conductuales de sus donantes (Johnson y Foster 2018). La investigación también asocia la disbiosis con síntomas de ansiedad y depresión, lo que expone la necesidad de precauciones cuando se utiliza como herramienta terapéutica (Clapp *et al.* 2017). Los estudios están tratando de aclarar si las modificaciones son causadas por los microorganismos, los productos de su metabolismo o por cambios fisiológicos en el receptor del trasplante (Sarkar *et al.* 2018). Aun así, estas perspectivas abren una serie de preguntas que no han sido respondidas sobre la relación entre la microbiota y las funciones humanas. Algunos estudios en modelos de ratones mostraron alteraciones del comportamiento en los receptores de TFM, evidenciando la necesidad de más controles cuando se utiliza en humanos, para que los pacientes no se vean perjudicados con este tipo de terapia (Craven *et al.* 2017, Grigoryan *et al.* 2020). Suponiendo que algunas enfermedades mentales podrían prevenirse o mejorarse mediante la manipulación microbiana, existen implicaciones éticas para el uso de microorganismos vivos como tratamiento, especialmente si se transfieren de otro individuo (Lavazza &

Sironi 2019). Informar a los pacientes sobre los posibles efectos y asegurar una toma de decisiones informada es fundamental.

Otro aspecto que considerar en los estudios de microbioma es la posibilidad de un sesgo cognitivo al momento del planteamiento metodológico y la interpretación. La forma en que vemos la relación humano-microbiota podría estar sesgada. Esta hipótesis ha sido propuesta por Robinson y Cameron (2020), sugiriendo específicamente un *punto ciego* en la percepción del holobionte, del yo. Los autores plantean la posibilidad de un sesgo cognitivo causado por el antropomorfismo en la jerarquía que posiciona a los humanos como cabeza de la naturaleza. Proponen reconocer este sesgo y aceptar que podemos estar viendo, pero sobre todo percibiendo, de una manera equivocada (Robinson y Cameron 2020). Es decir, infra o sobre valorar la participación de la microbiota en la salud humana.

La microbiota y el hospedero forman un ecosistema complejo, estableciendo un vínculo fuerte entre esta simbiosis y la identidad inmunológica. La relación microbiota-inmunidad tiene implicaciones que van más allá de los procesos fisiológicos. La definición de ser humano es confrontada por la conexión y el grado entrelazamiento que la microbiota mantiene con el hospedero de tal forma que, por ejemplo, es importante establecer si los microorganismos participan de alguna forma en el proceso de individuación. Estas preguntas pueden abrir una puerta para desafiar el concepto de individualidad. Varias perspectivas han abordado este problema desde un enfoque filosófico y fenomenológico. El enactivismo y la psicología ecológica han proporcionado algunas perspectivas interesantes. La mayoría concluye que un enfoque holístico es el único camino para entender verdaderamente la interconexión humano-microbiota y en esto estamos totalmente de acuerdo (Feiten 2020, Palacios-García & Parada 2021).

6. Conclusión

Aunque no hay consenso sobre cómo, los microorganismos intestinales tienen una fuerte influencia en el estado general de salud, en la función cerebral, y en actividades superiores básicas como en procesos psicológicos (Palacios-García & Parada 2020). El hecho de que exista un cerebro en el intestino, que sea fuente de emociones, tiene un gran significado. Ser conscientes de que existe algo más en *lo que sentimos* y *cómo lo sentimos* abre un gran camino para entender *lo que somos*.

La falta de información sobre la participación de los microorganismos en la salud humana sigue siendo un problema en el diagnóstico y tratamiento. Los enfoques clínicos permanecen incompletos si los estudios del microbioma no forman parte de la práctica general. El estilo de vida participa en gran medida en la transición de una microbiota saludable a una patobiota (Simon *et al.* 2019). Esto permite explorar varias aplicaciones para la salud humana mediante la modulación de la microbiota intestinal. Es importante establecer las posibilidades que estos hallazgos aportan a la medicina personalizada, pues incorporando cambios conductuales se pueden alcanzar mejores resultados terapéuticos.

Uno de los aspectos más cuestionados por la filosofía en los estudios de microbioma es la individualidad. La relación entre el hospedero y su microbiota presenta una visión muy diferente a la concepción de la identidad y la individualidad fisiológica (Schneider 2021). El concepto de humano ha sido desafiado pero los argumentos que lo cuestionan aún no son del todo convincentes. Algunos afirman que más que individuos somos un ecosistema, o un holobionte, y otros dicen que este enfoque debe tomarse con cautela ya que está incompleto y necesita más fundamentos (Parke *et al.* 2018, Triviño & Suárez 2020). Es necesario continuar la investigación y dar más paso a los planteamientos filosóficos incorporando los estudios de la microbiota en los conceptos de individualidad, y viceversa.

Aunque se ha logrado un progreso significativo, aún no se ha establecido una comprensión clara de cómo investigar y determinar la causalidad de los microorganismos en la fisiología, las enfermedades y el comportamiento. Un punto focal enfatizado por los investigadores del microbioma es que la implicación de los microorganismos en la salud y la enfermedad requiere una consideración más profunda. Por ejemplo, en el caso de las intervenciones relacionadas con la microbiota como el uso de probióticos, debe

evaluarse cuidadosamente su aplicación, y considerar los posibles riesgos y beneficios para la salud mental. Informar a los pacientes de los posibles efectos y asegurar una toma de decisiones informada es crucial. Por ello, la influencia de la microbiota en la percepción humana, las funciones cognitivas y el comportamiento también plantea cuestiones éticas y regulatorias (Lavazza y Sironi 2019, Palacios-García y Parada 2020).

La relación entre el huésped y el microbiota no puede reducirse a una mera simbiosis; va un poco más allá. Existe una interacción compleja entre los microorganismos y su hospedero, una (bio)comunidad. La comunicación entre ellos implica información, adaptación, señales y códigos. Sin embargo, se necesitan más que códigos para comprender su significado por completo. Para ello, se requiere una visión fenomenológica y hermenéutica que vaya más allá de la mera inferencia y permita explorar la simbología y la codificación en su contexto y acá es donde la biosemiótica aporta todo su arsenal.

El hecho de que la biosemiótica ofrezca aplicaciones en la medicina ha sido propuesto por varios autores (Goli 2016, 2024, Goli *et al.* 2016, Hendli 2021). De hecho, la práctica clínica está basada en semántica e interpretación de signos. Lo que la biosemiótica propone como nuevo es que se redescubra el sentido detrás de los procesos clínicos pues mientras la interpretación esté más integrada, mejor será el proceso de resiliencia y sanación (Musso 2020). Es importante sincronizar los signos químicos, físicos y psíquicos con lo simbólico y el significado (Goli 2024).

La teoría del *Umwelt* y el círculo funcional de Uexküll presentan una plataforma adecuada para abordar la relación del ser humano con su microbiota. Buscar el significado debería ser el motor que impulse los estudios de microbioma o como dice Uexküll, *la estrella que los guía*.

Bibliografía

- Amon, P. e I. Sanderson (2017), "What is the Microbiome?", *Archives of Disease in Childhood - Education and Practice*, 102(5): 257-260. <https://doi.org/10.1136/ARCHDISCHILD-2016-311643>
- Arnoriaga-Rodríguez, M. y J. M. Fernández-Real (2019), "Microbiota Impacts on Chronic Inflammation and Metabolic Syndrome - Related Cognitive Dysfunction", *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 20(4): 473-480. <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09537-5>
- Badal, V. D., Wright, D., Katsis, Y., Kim, H. C., Swafford, A. D., Knight, R. y C. N. Hsu (2019), "Challenges In the Construction of Knowledge Bases for Human Microbiome-Disease Associations", *Microbiome* 7(1): 129. <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0742-2>
- Barbieri, M. (2009), "A Short History of Biosemiotics", *Biosemiotics* 2(2): 221-245. <https://doi.org/10.1007/s12304-009-9042-8>
- Bharti, R. y D. G. Grimm (2021), "Current Challenges and Best-Practice Protocols for Microbiome Analysis", *Briefings in Bioinformatics* 22(1): 178-193. <https://doi.org/10.1093/bib/bbz155>
- Boem, F., Greslehner, G. P., Konsman, J. P. y L. Chiu (2023), "Minding the Gut: Extending Embodied Cognition and Perception to the Gut Complex", *Frontiers in Neuroscience* 17: 1172783. <https://doi.org/10.3389/FNINS.2023.1172783/BIBTEX>
- Castro García, O. (2011), "La biosemiótica y la biología cognitiva en organismos sin sistema nervioso", *Ludus Vitalis: Revista de Filosofía de las ciencias de la vida* 19(36): 47-84. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5638103&info=resumen&idioma=ENG>
- Castro García, Ò. (2015), *Filosofía de la Biología Cognitiva. Enfoque biosemiótico de la cognición en organismos sin sistema nervioso: El caso de los Mixomicetos*, Tesis doctoral, Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona.
- Cerdó, T., Diéguez, E. y C. Campoy (2020), "Impact of Gut Microbiota on Neurogenesis and Neurological Diseases During Infancy", *Current Opinion in Pharmacology* 50: 33-37. <https://doi.org/10.1016/J.COPH.2019.11.006>

- Musso, C. G. (2020), "Biosemiotic Medicine: From an Effect-based Medicine to a Process-based Medicine", *Archivos Argentinos de Pediatría* 118(5): 449-453. <https://doi.org/10.5546/AAP.2020.ENG.E449>
- Clapp, M., Aurora, N., Herrera, L., Bhatia, M., Wilen, E. y S. Wakefield (2017), "Gut Microbiota's Effect on Mental Health: The Gut-Brain Axis", *Clinics and Practice* 7(4): 987. <https://doi.org/10.4081/cp.2017.987>
- Costea, P. I., Hildebrand, F., Manimozhiyan, A., Bäckhed, F., Blaser, M. J., Bushman, F. D., De Vos, W. M., Ehrlich, S. D., Fraser, C. M., Hattori, M., Huttenhower, C., Jeffery, I. B., Knights, D., Lewis, J. D., Ley, R. E., Ochman, H., O'Toole, P. W., Quince, C., Relman, D. A. y P. Bork (2017), "Enterotypes in the Landscape of Gut Microbial Community Composition", *Nature Microbiology* 3(1): 8-16. <https://doi.org/10.1038/s41564-017-0072-8>
- Craven, L. J., Silverman, M. y J. P. Burton (2017), "Transfer of Altered Behaviour and Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea (IBS-D) Through Fecal Microbiota Transplant in Mouse Model Indicates Need for Stricter Donor Screening Criteria", *Annals of Translational Medicine* 5(24): 490. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.10.03>
- Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Cowan, C. S. M., Sandhu, K. V., Bastiaanssen, T. F. S., Boehme, M., Codagnone, M. G., Cusotto, S., Fulling, C., Golubeva, A. V., Guzzetta, K. E., Jaggar, M., Long-Smith, C. M., Lyte, J. M., Martin, J. A., Molinero-Perez, A., Moloney, G., Morelli, E., Morillas, E., O'Connor, R., Cruz-Pereira J. S., Peterson, V. L., Rea, K., Ritz, N. L., Sherwin, E., Spichak, S., Teichman, E. M., van de Wouw, M., Ventura-Silva, A. P., Wallace-Fitzsimons, S. E., Hyland, N., Clarke, G. y T. G. Dinan (2019), "The Microbiota-Gut-Brain Axis". *Physiology Review* 99: 1877-2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
- Desbonnet, L., Clarke, G., Traplin, A., O'Sullivan, O., Crispie, F., Moloney, R. D., Cotter, P. D., Dinan, T. G. y J. F. Cryan (2015), "Gut Microbiota Depletion from Early Adolescence in Mice: Implications for Brain and Behaviour", *Brain, Behavior, and Immunity* 48: 165-173. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.04.004>
- Dietert, R. y J. Dietert (2012), "The Completed Self: An Immunological View of the Human-Microbiome Superorganism and Risk of Chronic Diseases", *Entropy* 14(11): 2036-2065. <https://doi.org/10.3390/e14112036>
- Feiten, T. E. (2020), "Mind After Uexküll: A Foray Into the Worlds of Ecological Psychologists and Enactivists", *Frontiers in Psychology* 11: 480. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00480>
- Fung, T. C. (2019), "The Microbiota-Immune Axis as a Central Mediator of Gut-brain Communication", *Neurobiology of Disease* 136: 104714. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104714>
- Fung, T. C., Vuong, H. E., Luna, C. D. G., Pronovost, G. N., Aleksandrova, A. A., Riley, N. G., Vavilina, A., McGinn, J., Rendon, T., Forrest, L. R. y E. Y. Hsiao (2019), "Intestinal Serotonin and Fluoxetine Exposure Modulate Bacterial Colonization in the Gut", *Nature Microbiology* 4(12): 2064-2073. <https://doi.org/10.1038/S41564-019-0540-4>
- Ganci, M., Suleyman, E., Butt, H. y M. Ball (2019), "The Role of the Brain-Gut-Microbiota Axis in Psychology: The Importance of Considering Gut Microbiota in the Development, Perpetuation, and Treatment of Psychological Disorders", *Brain and Behavior* 9(11): e01408. <https://doi.org/10.1002/brb3.1408>
- Gilbert, S. F., Rosenberg, E. y I. Zilber-Rosenberg (2018), "The Holobiont With Its Hologenome Is A Level Of Selection In Evolution", en Gissis, S. B., Lamm, E. y A. Shavit (eds.), *Landscapes Of Collectivity In The Life Sciences*, Cambridge, MA: The MIT Press, pp. 305-324. <https://works.swarthmore.edu/fac-biology/549>
- Goli, F. (2016), "Biosemiotic Medicine: Healing in the World of Meaning", *International Journal of Body, Mind and Culture* 3(2): 132-137. <https://doi.org/10.22122/ijbmc.v3i2.70>
- Goli, F. (2024), "Biosemiotic Medicines: Symbolic Formulations for Placebo Enhancements", *Journal of Education and Health Promotion* 13(1): 156. https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_1888_23
- Goli, F., Rafieian, S. y S. Atarodi (2016), "An Introduction to the Semiotic Approach to the Placebo Responses", en Goli, F. (ed.), *Biosemiotic Medicine. Studies in Neuroscience, Consciousness and Spirituality*, vol. 5, Cham: Springer, pp. 1-21. https://doi.org/10.1007/978-3-319-35092-9_1
- Gordo, I. (2019), "Evolutionary Change in the Human Gut Microbiome: From a Static to A Dynamic View", *PLoS Biology* 17(2): e3000126. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000126>

- Grigoryan, Z., Shen, M. J., Twardus, S. W., Beuttler, M. M., Chen, L. A. y A. Bateman-House (2020), “Fecal Microbiota Transplantation: Uses, Questions, and Ethics”, *Medicine in Microecology* 6: 100027. <https://doi.org/10.1016/j.medmic.2020.100027>
- Gupta, V. K., Paul, S. y C. Dutta (2017), “Geography, Ethnicity or Subsistence-Specific Variations in Human Microbiome Composition and Diversity”, *Frontiers in Microbiology* 8: 1162. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01162>
- Guzzetta, K. E., Cryan, J. F. y O. F. O’Leary (2022), “Microbiota-Gut-Brain Axis Regulation of Adult Hippocampal Neurogenesis”, *Brain Plasticity* 8(1): 97-119. <https://doi.org/10.3233/BPL-220141>
- Hatton, I. A., Galbraith, E. D., Merleau, N. S. C., Miettinen, T. P., Smith, B. M. D. y J. A. Shander (2023), “The Human Cell Count and Size Distribution”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 120(39): e2303077120. <https://doi.org/10.1073/PNAS.2303077120>
- Hendlin, Y. H. (2021), “Expanding the Reach of Biosemiotics”, *Biosemiotics* 14(1): 1-4. <https://doi.org/10.1007/s12304-021-09425-z>
- Heredia, J. M. (2021), “The Uexküllian Concept of Surrounding World and Its Displacements”, *Universitas Philosophica* 38(76): 15-47. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.uph38-76.cumc>
- Iannone, L. F., Preda, A., Blottière, H. M., Clarke, G., Albani, D., Belcastro, V., Carotenuto, M., Cattaneo, A., Citraro, R., Ferraris, C., Ronchi, F., Luongo, G., Santocchi, E., Guiducci, L., Baldelli, P., Iannetti, P., Pedersen, S., Petretto, A., Provasi, S. y P. Striano (2019), “Microbiota-gut Brain Axis Involvement in Neuropsychiatric Disorders”, *Expert Review of Neurotherapeutics* 19(10): 1037-1050. <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1638763>
- Johnson, K. V. A. y K. R. Foster (2018), “Why Does the Microbiome Affect Behaviour?”, *Nature Reviews Microbiology* 16(10): 647-655. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0014-3>
- Kim, D., Zeng, M. Y. y G. Núñez (2017), “The Interplay between Host Immune Cells and Gut Microbiota in Chronic Inflammatory Diseases”, *Experimental and Molecular Medicine* 49(5): e339. <https://doi.org/10.1038/emm.2017.24>
- Kodikara, S., Ellul, S. y K. A. Le Cao (2022), “Statistical Challenges in Longitudinal Microbiome Data Analysis”, *Briefings in Bioinformatics* 23(4): bbac273. <https://doi.org/10.1093/bib/bbac273>
- Kull, K. (2019), “Jakob von Uexküll and the Study of Primary Meaning-Making”, en Michelini, F. y K. Köchy (eds.), *Jakob von Uexküll and Philosophy: Life, Environments, Anthropology*, Abingdon, Oxon: Routledge, pp. 220-237. <https://doi.org/10.4324/9780429279096-14/JAKOB-VON-UEXK>
- Lavazza, A. y V. A. Sironi (2019), Are We Ready for a “Microbiome-Guided Behaviour” Approach?”, *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics* 28(4): 708-724. <https://doi.org/10.1017/S0963180119000653>
- Lombardi, M. y J. Troisi (2021), “Gut Reactions: How Far Are We from Understanding and Manipulating the Microbiota Complexity and the Interaction with Its Host? Lessons from Autism Spectrum Disorder Studies”, *Nutrients* 13(10): 3492. <https://doi.org/10.3390/NU13103492/S1>
- Lu, J., Lu, L., Yu, Y., Cluette-Brown, J., Martin, C. R. y E. C. Claud (2018), “Effects of Intestinal Microbiota on Brain Development in Humanized Gnotobiotic Mice”, *Scientific Reports* 8(1): 5443. <https://doi.org/10.1038/S41598-018-23692-W>
- Luczynski, P., Whelan, S. O., O’Sullivan, C., Clarke, G., Shanahan, F., Dinan, T. G. y J. F. Cryan (2016), “Adult Microbiota-Deficient Mice Have Distinct Dendritic Morphological Changes: Differential Effects in the Amygdala and Hippocampus”, *European Journal of Neuroscience* 44(9): 2654-2666. <https://doi.org/10.1111/EJN.13291>
- Lyon, P. (2015), “The Cognitive Cell: Bacterial Behavior Reconsidered”, *Frontiers in Microbiology* 6: 364. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00264>
- Mousa, W. K., Chehadeh, F. y S. Husband (2022), “Recent Advances in Understanding the Structure and Function of the Human Microbiome”, *Frontiers in Microbiology* 13: 825338. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.825338>
- Neufeld, K. M., Kang, N., Bienenstock, J. y J. A. Foster (2011), “Reduced Anxiety-Like Behavior and Central Neurochemical Change in Germ-Free Mice”, *Neurogastroenterology and Motility* 23(3): 255-264, e119. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2982.2010.01620.X>

- Ogbonnaya, E. S., Clarke, G., Shanahan, F., Dinan, T. G., Cryan, J. F. y O. F. O'Leary (2015), "Adult Hippocampal Neurogenesis Is Regulated by the Microbiome", *Biological Psychiatry* 78(4): e7-e9. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.12.023>
- O'Mahony, S. M., Clarke, G., Borre, Y. E., Dinan, T. G. y J. F. Cryan (2015), Serotonin, Tryptophan Metabolism and the Brain-Gut-Microbiome Axis", *Behavioural Brain Research* 277: 32-48. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.027>
- Palacios-García, I. y F. J. Parada (2020), "Measuring the Brain-Gut Axis in Psychological Sciences: A Necessary Challenge", *Frontiers in Integrative Neuroscience* 13: 73. <https://doi.org/10.3389/fnint.2019.00073>
- Palacios-García, I. y F. J. Parada (2021), "The Holobiont Mind: A Bridge between 4E Cognition and the Microbiome", *Adaptive Behavior* 31(5):487-496. <https://doi.org/10.1177/10597123211053071>
- Parke, E. C., Calcott, B. y M. A. O'Malley (2018), "A Cautionary Note for Claims About the Microbiome's Impact on the 'Self'", *PLoS Biology* 16(9): e2006654. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2006654>
- Pérez, A. O. (2018), "La influencia de Jakob von Uexküll en la filosofía alemana del siglo XX", *Ensayos de Filosofía* 8(2): 9.
- Rea, K., Dinan, T. G. y J. F. Cryan (2020), Gut Microbiota: A Perspective for Psychiatrists", *Neuropsychobiology* 79(1): 50-62. <https://doi.org/10.1159/000504495>
- Robinson, J. M. y R. Cameron (2020), "The Holobiont Blindspot: Relating Host-Microbiome Interactions to Cognitive Biases and the Concept of the 'Umwelt'", *Frontiers in Psychology* 11: 591071. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.591071>
- Rosenberg, E. e I. Zilber-Rosenberg (2018), "The Hologenome Concept of Evolution After 10 Years", *Microbiome* 6(1): 78. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0457-9>
- Rosenberg, E. e I. Zilber-Rosenberg (2019), "The Hologenome Concept of Evolution: Medical Implications", *Rambam Maimonides Medical Journal* 10(1): e0005. <https://doi.org/10.5041/RMMJ.10359>
- Roth, W., Zadeh, K., Vekariya, R., Ge, Y. y M. Mohamadzadeh (2021), "Tryptophan Metabolism and Gut-Brain Homeostasis", *International Journal of Molecular Sciences* 22(6): 1-23. <https://doi.org/10.3390/ijms22062973>
- Sahu, A., Gopalakrishnan, L., Gaur, N., Chatterjee, O., Mol, P., Modi, P. K., Dagamajalu, S., Advani, J., Jain, S. y T. S. Keshava Prasad (2018), "The 5-Hydroxytryptamine Signaling Map: An Overview of Serotonin-Serotonin Receptor Mediated Signaling Network", *Journal of Cell Communication and Signaling* 12(4): 731-735. <https://doi.org/10.1007/S12079-018-0482-2>
- Sampson, T. R. y S. K. Mazmanian (2015), "Control of Brain Development, Function, and Behavior by the Microbiome", *Cell Host and Microbe* 17(5): 565-576. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.011>
- Sarkar, A., Harty, S., Lehto, S. M., Moeller, A. H., Dinan, T. G., Dunbar, R. I. M., Cryan, J. F. y P. W. J. Burnet (2018), "The Microbiome in Psychology and Cognitive Neuroscience", *Trends in Cognitive Sciences* 22(7): 611-636. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2018.04.006>
- Schneider, T. (2021), "The Holobiont Self: Understanding Immunity in Context", *History and Philosophy of the Life Sciences* 43(3): 99. <https://doi.org/10.1007/s40656-021-00454-y>
- Sender, R., Fuchs, S. y R. Milo (2016a), "Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans", *Cell* 164(3): 337-340. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.01.013>
- Sender, R., Fuchs, S. y R. Milo (2016b), "Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body", *PLoS Biology* 14(8): e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>
- Severance, E. G. y R. H. Yolken (2020), "Deciphering Microbiome and Neuroactive Immune Gene Interactions in Schizophrenia", *Neurobiology of Disease* 135: 104331. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.11.016>
- Sharov, A. A. y T. Vehkavaara (2015), "Protosemiosis: Agency with Reduced Representation Capacity", *Biosemiotics* 8(1): 103-123. <https://doi.org/10.1007/s12304-014-9219-7>
- Simon, J. C., Marchesi, J. R., Mougel, C. y M. A. Selosse (2019), "Host-Microbiota Interactions: From Holobiont Theory to Analysis", *Microbiome* 7(1): 5. <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0619-4>

- Suárez, J. (2021), “The Holobiont/Hologenome as a Level of Selection: An Approach to the Evolution of Multispecies Systems”, *Theoria* 36(1): 81-112. <https://doi.org/10.1387/THEORIA.21611>
- Treisman, G. J. (2017), “The Role of the Brain-Gut-Microbiome in Mental Health and Mental Disorders”, en Floch, M. H., Ringel, Y. y W. A. Walker (eds.), *The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology: Implications for Human Health, Prebiotics, Probiotics and Dysbiosis*, London, UK: Academic Press, pp. 389-397. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804024-9/00042-2>
- Triviño, V. y J. Suárez (2020), “Holobionts: Ecological Communities, Hybrids, or Biological Individuals? A Metaphysical Perspective on Multispecies Systems”, *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 84: 101323. <https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2020.101323>
- Zengiaro, N. (2023), “The Circulation of Meaning: A Biosemiotic Perspective on the Functional Circle”, *Punctum International Journal of Semiotics* 9(2): 209-225. <https://doi.org/10.18680/hss.2023.0026>
- Zilber-Rosenberg, I. y E. Rosenberg (2021), “Microbial-Driven Genetic Variation in Holobionts”, *FEMS Microbiology Reviews* 45(6): fuab022. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuab022>