



INFLUENCIA DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN EL FUNCIONAMIENTO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

ALUMNA: Virginia Amaro Ramos

TUTOR: Luis Rodríguez Domínguez

ÍNDICE

1. ABSTRACT	2
2. OBJETIVO DEL TRABAJO	2
3. INTRODUCCIÓN	3
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	4
➤ Interacciones entre el SNC, el intestino y la microbiota intestinal.....	4
▪ Influencia de la microbiota intestinal en los niveles corporales de neurotransmisores	6
▪ Efectos de la interacción SNC-microbiota intestinal durante los primeros años de vida	7
➤ Implicación de las interacciones SNC-microbiota intestinal en procesos patológicos.....	7
▪ Trastorno del espectro autista (TEA)	8
▪ Otras patologías	9
➤ Influencia de la dieta y los probióticos en la interacción SNC-microbiota intestinal	10
5. CONCLUSIONES	11
6. BIBLIOGRAFÍA.....	12

1. ABSTRACT

The gut-brain axis is the pathway that establishes a bidirectional communication between the gut and the central nervous system (CNS). Recent evidence shows that this axis also communicates the intestinal microbiota with the CNS and it's known that there are several mechanisms through which the microbiota can influence the neurogenesis and the normal development of the CNS. This axis also comprises the involvement of different neurotransmitters. There's data that supports the conclusion that neuroimmune modulation by the gut microbiota may contribute to the etiopathogenesis or to the manifestation of symptoms in different neurobehavioral and neurodegenerative disorders. This has opened the door to the possibility of using appropriate diets and the administration of probiotics to restore the balance of intestinal flora in patients with some of these pathologies.

2. OBJETIVO DEL TRABAJO

En este trabajo se pretende revisar publicaciones sobre la comunicación bidireccional que se establece entre la microbiota intestinal y el SNC y tratar de determinar si el nivel de conocimiento que actualmente se tiene sobre los mecanismos, por los que se realizan estas interacciones, permite extraer conclusiones sobre la importancia del equilibrio de la microbiota intestinal en el desarrollo y funcionamiento del SNC.

3. INTRODUCCIÓN

El término “microbiota” hace referencia al conjunto de microorganismos que residen y se adaptan a un entorno determinado. En los humanos, la microbiota intestinal presenta una composición muy variada. Sólo un tercio de esta composición es común entre la mayoría de las personas sanas, mientras que los dos tercios restantes son específicos de cada individuo y vienen determinados por factores como el entorno y la dieta. (Gut Microbiota for Health; <http://www.gutmicrobiotaforhealth.com>)

La microbiota intestinal regula muchos aspectos de la fisiología normal del huésped, incluida la maduración y la función del sistema inmunitario. Sin embargo, existen situaciones o factores que pueden provocar un desequilibrio en su composición, lo cual se conoce como disbiosis, cuya etiología es muy variable y puede producirse de manera secundaria a la presencia de una patología de base (enfermedad inflamatoria intestinal, obesidad, diabetes), a la administración de antibióticos que alteren la flora, etc. No obstante, también es posible modificar la composición de esta microbiota para obtener efectos beneficiosos. (Gut Microbiota for Health; <http://www.gutmicrobiotaforhealth.com>)

Por otra parte, se sabe que existe una comunicación bidireccional entre el sistema nervioso central (SNC) y el tracto gastrointestinal (GI) que tiene lugar a través del denominado “Eje cerebro-intestinal”. Esta comunicación se produce a través de múltiples vías que involucran células neuronales, endocrinas e inmunes. Dicho eje permite al SNC regular diversas funciones gastrointestinales como pueden ser la motilidad, las secreciones, así como la emisión de señales desde el cerebro hasta el tracto GI y viceversa. Estudios recientes han demostrado, además, que la microbiota intestinal puede modular el desarrollo cerebral y el comportamiento e influir sobre el estado anímico. Así pues, la evidencia científica sostiene que la microbiota intestinal tiene implicación en la etiopatogenia de enfermedades neuronales, psiquiátricas y neurodegenerativas.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Interacciones entre el SNC, el intestino y la microbiota intestinal.

El SNC modula el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso entérico a través de las ramas simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo (SNA), así como a través del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA). (Fig.1)

Las ramas del SNA regulan diversas funciones intestinales como pueden ser la motilidad, la secreción de ácido, la permeabilidad intestinal, la respuesta inmune de la mucosa, etc. En condiciones de estrés, el sistema simpático se activa en exceso, lo que conduce a la destrucción de la integridad del epitelio intestinal y a la alteración de la motilidad y de las secreciones. Estas alteraciones pueden influir en la microbiota entérica ya sea de forma indirecta, alterando su entorno y composición, o directamente, a través de moléculas de señalización (Mayer et al., 2015). Dichas alteraciones en la composición bacteriana, así como los eventos de señalización que tienen lugar a nivel intestinal, pueden influir en la función cerebral y el comportamiento a través de varios mecanismos.

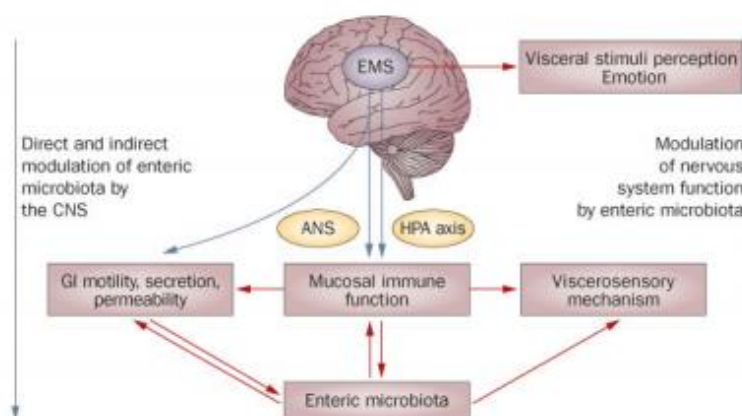


Fig.1: Representación esquemática de las interacciones bidireccionales (Rhee et al., 2009)

Por otra parte, el eje HPA es otro mecanismo crítico por el cual el cerebro influye en la fisiología intestinal. Ante la presencia de estrés físico o psicológico, el eje se puede sobreactivar. En estos casos, los niveles de cortisol circulante y las citocinas proinflamatorias se elevan significativamente y se van a ver afectadas las respuestas de las células inmunes. Los glucocorticoides liberados por el eje HPA tienen profundas influencias antiinflamatorias sobre las células inmunitarias innatas y adaptativas, pero también pueden estimular respuestas proinflamatorias en ciertas condiciones (Fung et al., 2017). Esto demuestra que el SNC y el sistema inmune periférico son importantes mediadores celulares de comunicación a través del eje microbiota-intestino-cerebro. Además, la microbiota intestinal regula, por un lado, la maduración y función de la microglía y los astrocitos que median procesos neurofisiológicos como el desarrollo neuronal, la neurotransmisión, la activación inmune del SNC y la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE) y, por otro, modula la respuesta inmune periférica, con importantes consecuencias para la inflamación, lesión y comportamiento cerebral.

Se han utilizado varios enfoques experimentales para estudiar el efecto modulador de la microbiota sobre estas interacciones, entre ellas la manipulación de la microbiota intestinal mediante el uso de antibióticos, la realización de trasplante microbiano fecal y, sobre todo, la utilización de modelos de animales libres de gérmenes (GF).

Estos modelos son una herramienta esencial para la investigación de la actividad de la microbiota intestinal en la fisiología del huésped. En ellos se usan roedores nacidos en condiciones asépticas y criados en un ambiente libre de gérmenes. Existe una amplia gama de diferencias en la bioquímica cerebral e intestinal, así como en las respuestas del eje HPA y en la conducta afectiva, social, metabólica y de ingestión entre animales libres de gérmenes y animales control que presentan flora normal. Al comparar ratones libres de gérmenes y ratones que fueron inoculados con microbiota intestinal, los investigadores observaron diferencias significativas en la concentración cerebral de 38 metabolitos, muchos de los cuales se sabe que modulan la actividad cerebral (Matsumoto et al., 2013). Estos metabolitos intestinales pudieron acceder al líquido cefalorraquídeo, tras atravesar la BHE (Pierre y Pellerin, 2005). De esta manera, la microbiota intestinal parece influir en el desarrollo del comportamiento emocional, los sistemas de modulación del dolor y el estrés y los sistemas de neurotransmisores cerebrales.

No obstante, es importante tener en cuenta que el modelo de animal libre de gérmenes presenta varias limitaciones, por lo que hay que tener cuidado al extrapolar los resultados obtenidos a humanos. Así, por ejemplo, se sabe que el eje cerebro-intestinal humano difiere notablemente del eje del roedor debido a la gran expansión de la corteza prefrontal y las regiones frontoinsulares, que desempeñan un papel importante en la regulación emocional humana. (Fig.2).

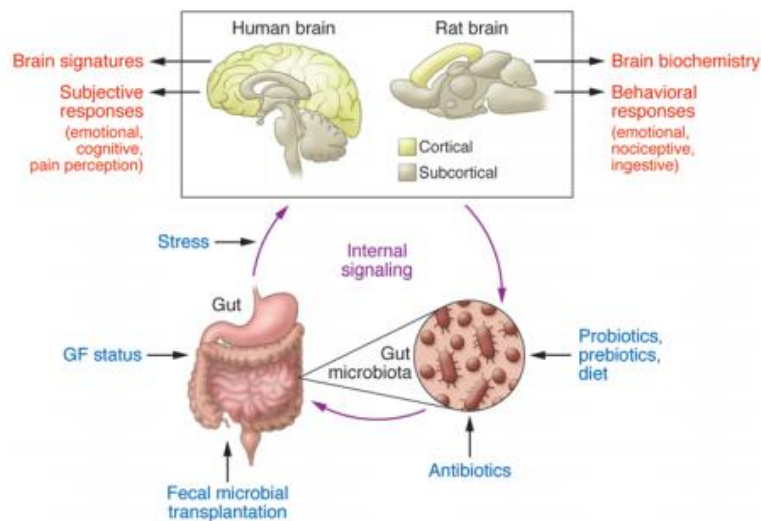


Fig.2: Eje cerebro/microbiota intestinal en humanos y en roedores. (Mayer et al., 2015)

4.1.1. Influencia de la microbiota intestinal en los niveles corporales de neurotransmisores.

A diferencia de lo que generalmente se cree, el intestino (y no el cerebro) es el principal productor de serotonina en los mamíferos. Las células enterocromafines de la mucosa intestinal se encargan de la síntesis y almacenamiento de la misma. Así pues, el tracto GI asume un papel esencial en la modulación de dicho neurotransmisor.

Estudios recientes han revelado un vínculo entre la síntesis de serotonina y las actividades de la microbiota. En el modelo de animal libre de gérmenes, se ha observado que los ratones GF presentan niveles reducidos de serotonina sérica y colónica en comparación con los controles convencionales. Las bacterias formadoras de endosporas pertenecientes a la microbiota del roedor promueven la biosíntesis de 5-hidroxi-triptamina (5-HT) en las células enterocromafines intestinales y modulan sus concentraciones, tanto en el colon como en la sangre (Li and Zhou, 2016). Además, se han identificado varios metabolitos cuya regulación depende de la colonización por bacterias formadoras de esporas y que son capaces de promover directamente la producción de serotonina y la expresión de la enzima biosintética de serotonina Tph1 en cultivos de células enterocromafines, lo que sugiere una señalización metabólica directa entre la microbiota intestinal y la liberación de 5-HT (Fung et al., 2017).

Algunos autores han sugerido que las deficiencias observadas en el sistema serotoninérgico de los ancianos podrían deberse a modificaciones cuantitativas y cualitativas de la microbiota intestinal durante el envejecimiento (Mazzoli y Pessione, 2016).

Además de la regulación de la vía serotoninérgica, también se ha observado una regulación dependiente de la microbiota de las vías neurotransmisoras para ácido γ -aminobutírico (GABA), glutamato (Glu), norepinefrina, dopamina y triptamina.

Muchas bacterias, incluidas las que colonizan el intestino, pueden sintetizar GABA mediante la descarboxilación de Glutamato mediante la glutamato descarboxilasa (GAD). Esta enzima se ha encontrado presente tanto en bacterias Gram-positivas como Gram-negativas. Algunos ejemplos de bacterias capaces de sintetizar este neurotransmisor son *E. coli*, *Pseudomonas* y *Lactobacillus rhamnosus*. (Mazzoli y Pessione, 2016).

Existen también múltiples cepas bacterianas productoras de Glu. De hecho, *Corynebacterium glutamicum*, *Brevibacterium lactofermentum* y *Brevibacterium flavum*, se han utilizado ampliamente para la producción fermentativa industrial del mismo (Sano, 2009). Algunas cepas de *Lactobacillus* también pueden sintetizar Glu. Tanto el glutamato producido endógenamente, así como el que proviene de la dieta puede afectar el equilibrio de las poblaciones microbianas intestinales al estimular el crecimiento de ciertas especies bacterianas a expensas de otras.

4.1.2. Efectos de la interacción SNC-microbiota intestinal durante los primeros años de vida

En ratones, se ha comprobado que las bacterias intestinales pueden influir en la neurogénesis fetal y adulta. Los componentes de la pared celular bacteriana cruzan la interfaz materno-fetal y activan los receptores TLR2, lo que conduce a la neuroproliferación cortical fetal y a una función cognitiva deteriorada durante la edad adulta. Estos datos sugieren que la microbiota materna podría influir en la neurogénesis de la descendencia y en los consecuentes cambios de comportamiento (Mayer et al., 2015).

Se ha demostrado, que el estrés que se produce durante la separación de una cría de su madre ejerce un efecto sobre la microbiota intestinal. Los monos sometidos a separación materna entre los seis y los nueve meses de edad mostraron cambios en la microbiota intestinal caracterizados por la eliminación de lactobacilos tres días después de la separación, con la recuperación de los niveles normales de lactobacilos siete días después. En el caso de las ratas adultas que se habían sometido a separación materna, éstas mostraron una composición microbiana fecal alterada en comparación con los animales de control criados normalmente. (Mayer et al., 2015)

Es importante destacar que el principal efecto de las perturbaciones de la microbiota intestinal sobre el cerebro suele producirse en aquellas situaciones en las que existe una menor diversidad de la misma, como es el caso de los lactantes y los ancianos, o bien cuando el cerebro se encuentra en periodos de desarrollo (período perinatal e infantil).

4.2. Implicación de las interacciones SNC-microbiota intestinal en procesos patológicos.

Las alteraciones en las interacciones bidireccionales que tienen lugar entre el cerebro y la microbiota intestinal podrían estar implicadas en la patogénesis de enfermedades como el síndrome del intestino irritable (SII) y otros trastornos gastrointestinales funcionales relacionados, así como en la fisiopatología de trastornos cerebrales tales como el trastorno del espectro autista (TEA), la enfermedad de Parkinson (EP), trastornos del estado de ánimo (ansiedad, depresión), etc. Estudios recientes han comenzado a dilucidar las vías celulares y moleculares por las que se desarrollan estos procesos.

Diversos autores han observado comorbilidades psiquiátricas en distintos trastornos intestinales inflamatorios crónicos, considerándolo una prueba más de la influencia de la microbiota intestinal sobre el SNC. Por ejemplo, se ha observado una microbiota intestinal alterada en personas afectadas por trastornos psiquiátricos graves, como el autismo.

4.2.1. Trastorno del espectro autista (TEA).

Aunque la etiología y la patología exactas del TEA todavía no están claras, los estudios sobre la microbiota intestinal han proporcionado importantes observaciones sobre el complejo eje bidireccional cerebro-intestinal. En el TEA, los déficits característicos del neurodesarrollo a menudo se asocian con una serie de síntomas gastrointestinales, como dolor abdominal, diarrea y flatulencia. También se ha detectado la alteración de la composición de la microbiota intestinal y de las actividades metabólicas en los niños afectados con este trastorno y en un modelo murino de TEA.

Con respecto a los cambios en la composición microbiana, se ha observado que el número de *Sutterella spp.* es elevado en las heces de los niños con TEA en comparación con los controles y que el número de *Ruminococcus torques* es más alto en los niños con TEA con trastornos GI funcionales que en aquellos que no presentan dichos trastornos (Wang et al., 2013). El nivel de *Bacteroidetes* fue mayor en las deposiciones de los niños severamente autistas y el nivel de *Firmicutes* fue mayor en el grupo de control (Li y Zhou, 2016). Estos estudios demostraron que los comportamientos autistas a menudo se asocian con la disbiosis de la microbiota intestinal. (Fig.3).

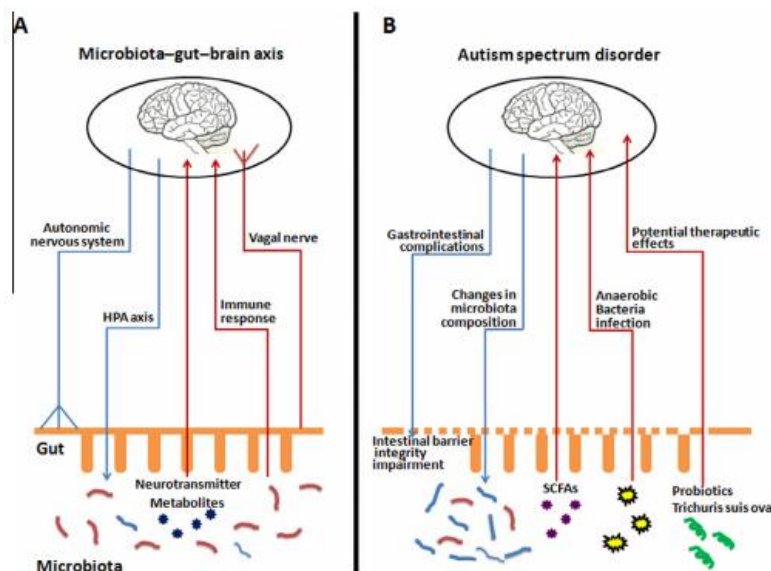


Fig.3. Papel potencial del eje microbiota-intestino-SNC en el TEA. En A se muestra la comunicación bidireccional en este eje en situación normal. En B, las alteraciones que se producen en el TEA. Las líneas azules indican las interacciones en el sentido SNC → intestino → microbiota y las rojas las de sentido opuesto (Li y Zhou, 2016).

La alteración de la microbiota intestinal suele estar inducida por infecciones bacterianas, o bien por la exposición crónica a antibióticos. Por tanto, es importante destacar que un gran porcentaje de pacientes con TEA tienen un historial de uso extenso de antibióticos. Los antibióticos orales interrumpen la microbiota protectora y causan la proliferación de bacterias anaeróbicas en el intestino. Por ejemplo, *Clostridia*, *Bacteroidetes* y *Desulfovibrio* son bacterias comunes que pueden promover los síntomas gastrointestinales y comportamientos autistas en el TEA. Además de modular el sistema inmune intestinal, estas bacterias también pueden producir ciertos metabolitos que contribuyen directamente a la patología del autismo (Li y Zhou, 2016).

4.2.2. Otras patologías.

Por otra parte, se han descrito alteraciones en la permeabilidad del epitelio intestinal en el SII, en la EP y en algunos pacientes con esquizofrenia. En el caso de la EP, ésta se asocia con frecuencia a una alteración de la motilidad gástrica y a niveles elevados de α -sinucleína en el intestino, lo que plantea la posibilidad de que el entorno intestinal regule el desarrollo de los síntomas de la enfermedad. Un estudio reveló que en la microbiota fecal de pacientes con EP, se había reducido la población de *Prevotellaceae* en comparación con controles sanos (Fung et al., 2017).

Un estudio en bebés con cólico infantil, a menudo considerado como un factor de riesgo para el desarrollo de SII y trastornos de ansiedad, mostró una diversidad general reducida, una mayor densidad de *Proteobacteria* y una disminución del número de *Bacterioides* en comparación con los bebés sanos (Mayer et al., 2015).

Con respecto al modelo de estrés en adultos este mostró que, en ratones adultos, el estrés psicosocial redujo la proporción de *Bacterioides* pero aumentó la proporción de *Clostridia* en el ciego. Además, se observó que el estrés provocaba el aumento de IL-6 y quimioquina y estos cambios se correlacionaron con ciertas especies bacterianas (Mayer et al., 2015). Por tanto, la microbiota intestinal también participa en los trastornos cerebrales mediante la modulación de la respuesta inmune del huésped. Tal y como corrobora el estudio; la microbiota patógena, así como los metabolitos bacterianos y sus componentes son capaces de estimular la secreción de citoquinas proinflamatorias (incluidas IL-1, IL-6 e IL-18) por las células epiteliales intestinales, las células dendríticas intestinales y los macrófagos. Como se ha demostrado, los niveles elevados de citoquinas circulantes están estrechamente relacionados con diversos trastornos neuropsiquiátricos.

4.3. Influencia de la dieta y los probióticos en la interacción SNC-microbiota intestinal.

La dieta desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la diversidad y el correcto funcionamiento de la microbiota intestinal. Los cambios inducidos por la dieta en la misma podrían influir en los metabolitos séricos y modular la actividad cerebral en el huésped.

Es importante mencionar que un número reducido de estudios ha sugerido que la composición microbiana intestinal puede influir en el comportamiento de ingestión. Algunos de estos efectos posiblemente estén mediados por alteraciones significativas en el receptor del gusto intestinal, los receptores de ácidos grasos, los mecanismos de transporte intestinal y los cambios en la liberación de las hormonas relacionadas con la saciedad (Mayer et al., 2015).

En base a distintos estudios realizados, se sabe que el uso de moduladores del eje microbiota-intestino-cerebro que restauren el equilibrio microbiano, como probióticos y ciertas dietas especiales, puede ser una terapia efectiva para el tratamiento del TEA. De hecho, se ha informado de que una dieta sin gluten y sin caseína, podría mejorar los síntomas de niños con este trastorno (Li y Zhou, 2016). La evidencia reciente ha demostrado que el probiótico *Bacteroides fragilis* normaliza el aumento de la permeabilidad epitelial intestinal en un modelo de ratón TEA. Además, redujo significativamente las anomalías conductuales relacionadas con el autismo y mejoró los defectos gastrointestinales y la integridad de la barrera intestinal (Li y Zhou, 2016).

Con respecto a los probióticos, a pesar de que el mecanismo exacto de sus efectos terapéuticos sigue sin estar claro, dichos efectos se han demostrado en la modulación de la composición de la microbiota y el sistema inmune intestinal. De hecho, su administración oral se ha utilizado con éxito para tratar distintos trastornos gastrointestinales, entre los que se incluyen la diarrea infecciosa, la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y el síndrome del intestino irritable.

Varios estudios han proporcionado evidencias sobre la capacidad de algunas cepas probióticas para modular el estado de ánimo, principalmente estados de depresión y ansiedad, y las respuestas al estrés en los humanos. Entre los géneros más estudiados destacan *Lactobacillus* (LAB) y *Bifidobacterium*. Su administración como suplementos probióticos en humanos puede aumentar los niveles de melatonina salival matutina, reduciendo así los síntomas del síndrome del intestino irritable (Mazzoli y Pessione, 2016).

5. CONCLUSIONES

1. La microbiota intestinal es un elemento crucial en las interacciones bidireccionales que se producen entre el intestino y el SNC. La comprensión de los mecanismos mediante los cuales se producen dichas interacciones todavía está en una etapa inicial, pues múltiples factores dificultan la comprensión detallada de esta comunicación. Entre estos se incluyen el hecho de que el eje cerebro-intestinal comprende diversas vías con varias interacciones recíprocas, además de la participación de distintos neurotransmisores.
2. Son necesarios más estudios que evalúen los efectos de los prebióticos, los probióticos, los antibióticos, las modificaciones dietéticas e incluso el trasplante de microbiota fecal en pacientes con trastornos asociados a una alteración de la comunicación bidireccional existente. Además, sería importante realizar un mayor número de estudios en bebés para determinar cómo la alteración de la microbiota en el periodo neonatal podría afectar al desarrollo cerebral.
3. Existe información limitada de estudios en humanos, ya que la mayoría de hallazgos se han obtenido tras la realización de estudios en ratones. Así pues, las futuras investigaciones deben centrarse en confirmar que los resultados obtenidos en roedores son extrapolables a la fisiología humana, así como la implicación microbiana en las distintas patologías mencionadas.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nature Neuroscience*. 2017; **20**:145-155
- Gut microbiota for health (página web de la Sección Microbiota Intestinal y Salud de la Sociedad Europea de Neurogastroenterología y Motilidad). Disponible en: <http://www.gutmicrobiotaforhealth.com/es/inicio/eje-cerebro-intestino/>
- Kim HN, Yun Y, Ryu S, Chang Y, Kwon MJ, Cho J, Shin H, Kim HL. Correlation between gut microbiota and personality in adults: A cross-sectional study. *Brain, Behavior and Immunity*. 2018; **69**:374-385
- Li Q, Zhou JM. The microbiota–gut–brain axis and its potential therapeutic role in Autism Spectrum Disorder. *Neuroscience*. 2016; **324**:131–139
- Matsumoto M, Kibe R, Ooga T, Aiba Y, Sawaki E, Koga Y, Benno Y. Cerebral low-molecular metabolites influenced by intestinal microbiota: a pilot study. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2013; **7**:9-23
- Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *The Journal of Clinical Investigation*. 2015; **125**:926-938
- Mazzoli R, Pessione E. The Neuro-endocrinological role of microbial glutamate and GABA signaling. *Frontiers in Microbiology*. 2016; **7**:1934.
- Pierre K, Pellerin L. Monocarboxylate transporters in the central nervous system: distribution, regulation and function. *Journal of Neurochemistry*. 2005; **94**:1-14.
- Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain–gut–enteric microbiota axis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2009; **6**:306-314
- Sano C. History of glutamate production. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009; **90**:728S–732S.
- Wang L, Christophersen CT, Sorich MJ, Gerber JP, Angley MT, Conlon MA. Increased abundance of *Sutterella spp.* and *Ruminococcus torques* in feces of children with autism spectrum disorder. *Molecular Autism*. 2013; **4**:42–46.