

Artículo de revisión

La microbiota intestinal y su relación con el sistema nervioso central

Ana Cecilia Márquez*

Unidad de Autismo, Maternidad Concepción Palacios y Facultad de Medicina Universidad Central de Venezuela.

Recibido 28 de septiembre de 2023; aceptado 10 de diciembre de 2023

Resumen: La importancia del eje intestino-cerebro en el mantenimiento de la salud ha ganado gran consideración en los últimos 15 años con el estudio de la microbiota (billones de microorganismos dentro y sobre nuestro cuerpo), como uno de los reguladores clave de la función intestinal considerando la importancia del eje microbiota intestino-cerebro. Este eje está ganando cada vez más interés en los campos que investigan las bases biológicas y fisiológicas de los trastornos psiquiátricos, del neurodesarrollo, relacionados con la edad y neurodegenerativos.

Palabras clave: microbiota, microbiota intestinal, eje microbiota intestino-cerebro, trastornos neuropsiquiátricos.

Gut microbiota and its relationship with the central nervous system

Abstract: The importance of the gut-brain axis in maintaining health has gained great consideration in the last 15 years with the study of the microbiota (trillions of microorganisms in and on our body), as one of the key regulators of gut function considering the importance of the gut microbiota-brain axis. This axis is increasingly gaining interest in fields investigating the biological and physiological bases of psychiatric, neurodevelopmental, age-related, and neurodegenerative disorders.

Keywords: microbiota, intestinal microbiota, intestinal microbiota-brain axis, neuropsychiatric disorders.

* Correspondencia:

E-mail: anaceciamardu@gmail.com

Introducción

Los vínculos entre nuestro microbioma intestinal y el sistema nervioso central (SNC) se consideran un cambio de paradigma en la neurociencia con posibles implicaciones no sólo para comprender la fisiopatología de los trastornos psiquiátricos relacionados con el estrés, sino también para su tratamiento [1]. Muchos estudios han encontrado correlaciones entre la microbiota intestinal y el SNC. [2,3] y los puntos en los que estos estudios intersectan constituyen el nuevo campo de la neuromicrobiología [4]. Gran parte de la investigación realizada hasta la fecha sobre este tema solo ha demostrado asociaciones entre los perfiles bacterianos, y ciertas condiciones clínicas. Queda por dilucidar si estos vínculos

son causales, promueven la enfermedad, o son, más bien, consecuencia de una fisiopatología no relacionada [4].

Por lo tanto, el microbioma intestinal y su influencia en la función de barrera del huésped se posiciona como un nodo crítico dentro del eje cerebro-intestino [1,5]. La creciente evidencia preclínica sugiere ampliamente que la microbiota intestinal puede modular el desarrollo, la función y el comportamiento del cerebro mediante vías inmunes, endocrinas y neuronales del eje cerebro-intestino-microbiota. [2,5].

Durante la última década, la comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro, el llamado "eje intestino-cerebro", ha sido el foco de la investigación preclínica y clínica, investigando su posible papel en la etiopatogenia de algunas afecciones neuropsiquiátricas [2,6,7,8]. Gran parte del trabajo anterior sobre la comunicación intestino-

cerebro se concentró en la función digestiva y la saciedad, pero investigaciones recientes se han centrado cada vez más en los efectos cognitivos y psicológicos de orden superior producto de una comunicación del intestino al cerebro y del cerebro al intestino [1]. A través de esta investigación, ahora entendemos algunos de las consecuencias fisiopatológicas de una red intestinal-cerebral recíproca anormal, incluidos trastornos exacerbados de inflamación intestinal, respuestas alteradas a estrés agudo y crónico, así como estados de conducta alterados [7]. Como resultado, este eje, presenta un objetivo atractivo para el desarrollo de terapéutica novedosa de una lista cada vez mayor de trastornos relacionados con salud mental y función cognitiva, obesidad y trastornos gastrointestinales como la enfermedad inflamatoria intestinal [6]. A través de intervenciones del eje intestino-cerebro, por ejemplo, de aplicación de psicobióticos (microorganismos que, en cantidades adecuadas, producen un beneficio sobre la salud mental del hospedador), se espera allanar el camino para el desarrollo de terapias novedosas de enfermedades [7].

Antecedentes

En la década de 1880, W. James y C. Lange propusieron por primera vez, que la comunicación bidireccional entre el SNC y el órgano intestinal desempeñaban un papel en la regulación de las emociones [1]. Cuarenta años después, Walter Cannon sostiene que el cerebro juega un papel importante en la regulación la función intestinal. El concepto de cerebro-intestino surgió en el siglo XIX y principios del XX a partir de las observaciones pioneras de Beaumont, Darwin y Cannon junto con los estudios fisiológicos clásicos de Ivan Pavlov [8]. Más recientemente, dada la comprensión de la importancia de la microbiota en la modulación de la salud, el eje cerebro-intestino se ha extendido al eje microbiota-intestino-cerebro, que representa una red compleja de comunicación entre el intestino, la microbiota intestinal y el cerebro, que modula las funciones inmunitarias, gastrointestinales (GI) y del SNC [9]. En los últimos años, a medida que avanza el conocimiento microbiológico y neurocientífico, se hace más evidente el papel que juega la microbiota gastrointestinal en la fisiología del huésped, produciendo un cambio en la concepción del eje intestino-cerebro, y el término ha pasado a denominarse “microbiota, eje intestino-cerebro” [1]. Aunque el concepto de este eje es relativamente nuevo, es cada vez más aceptado que la microbiota residente puede ejercer una influencia considerable sobre el comportamiento del huésped [1,10]. La comunicación bidireccional a lo largo del eje intestino-cerebro es un aspecto fundamental de la sinergia entre la microbiota y el huésped, en el acceso a las vías de señalización intestino-cerebro para modular el cerebro y la conducta [1]. Los estudios realizados para identificar y

examinar el eje microbiota-intestino-cerebro han utilizado diferentes intervenciones complementarias de microbiota, incluidos ratones libres de gérmenes (ratones GF), agotamiento inducido por antibióticos, suplementos prebióticos/probióticos, infección gastrointestinal y trasplante de microbiota fecal (TMF) [1,10,11].

El interés en el eje microbiota-intestino-cerebro generó mayor interés, cuando Lozupone *et al.* demostraron una mayor respuesta del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal al estrés de ratones GF, en comparación con ratones no libres de gérmenes. Bravo *et al.* mostraron que la suplementación con *Lactocaseibacillus rhamnosus* puede modificar la expresión del receptor del ácido gamma amino butírico (GABA) en las regiones corticales, el hipocampo y la amígdala, con la consiguiente reducción de los comportamientos relacionados con la ansiedad y la depresión y los niveles de corticosterona inducidos por el estrés, lo que sugiere la participación del eje neuroendocrino. Curiosamente, estos efectos se revirtieron después de la vagotomía, lo que sugiere un papel crucial del sistema nervioso periférico en la conexión intestino-cerebro [12].

Esta interacción de comunicación bidireccional que conecta la mente y el cuerpo proporciona una base fisiológica para interpretar estas condiciones dentro del modelo biopsicosocial, el cual examina las interacciones recíprocas y complejas entre los factores biológicos, psicológicos y ambientales que contribuyen a la enfermedad, principalmente debido al creciente conocimiento de este eje [1].

Rutas de comunicación entre la microbiota-intestino-cerebro

Hay muchas vías de comunicación potencial entre la microbiota intestinal y el cerebro, desde vías neuronales intrincadamente inervadas y altamente modificables hasta sistemas de mensajería de moléculas pequeñas increíblemente sutiles y difíciles de medir, tanto localmente en el intestino como distalmente en el cerebro [12]. La comunicación entre los microbios intestinales y el eje intestino-cerebro se produce a través de múltiples vías y mecanismos, incluidas las vías inmunitarias, neurales (nervio vago, sistema nervioso entérico), metabólicas (el metabolismo del triptófano), endocrinas, que arbitran la señalización bidireccional localmente en el intestino y en la periferia e involucran metabolitos microbianos como ácidos grasos de cadena corta, aminoácidos de cadena ramificada y peptidoglicanos [1,5,6,12,13].

Debemos recordar que el sistema nervioso entérico (SNE) es una entidad bien definida capaz de regular las funciones intestinales de movilidad, secreción y transporte mucoso de forma completamente autónoma desde el SNC; como se demostró en el modelo animal, el SNE, incluso cuando el intestino está completamente denervado, puede

funcionar por sí solo; sin embargo, mantiene una vía de comunicación bidireccional con el SNC [1]. El SNC, después de integrar una variedad de información sobre cambios ambientales internos y externos, realiza control parasimpático a través del nervio vago con eferentes colinérgicos que actúan sobre el plexo mientérico (movimientos motores) y el plexo de Meissner (secreciones de las glándulas submucosas), y con control simpático a través de nervios espláncnicos que reducen la motilidad del intestino y el suministro de sangre a la circulación espláncica. La sinergia pronunciada y el intercambio continuo de información a lo largo de este eje es posible debido a los vastos activos neuroquímicos disponibles para el SNE [1,12].

En ese sentido, la microbiota determina el adecuado desarrollo y funcionamiento del SNE, afectando no solo a las neuronas sino también a las células gliales entéricas. Los microorganismos pueden producir mediadores típicos del sistema nervioso y endocrino, como neurotransmisores y también hormonas, los cuales van a llegar a las células del SNE, modificando su funcionamiento [1]. Dada la comunicación neuroinmunoendocrina, esos mediadores contactarán con las células inmunitarias, las cuales modificarán su liberación de neurotransmisores, hormonas y especialmente de citocinas; todas esas moléculas podrán afectar también a las células de ese SNE con las que pueden interactuar [6,14]. Además, los neurotransmisores producidos por la microbiota pueden interactuar directamente con los receptores del SNE o pueden ser absorbidos desde el intestino a circulación portal, pudiendo llegar a actuar sobre el SNC, produciendo alteraciones del comportamiento o de la cognición, de las preferencias por determinados alimentos, del apetito etc. [1,14].

Mecanismos por los que la microbiota puede afectar al SNC

Existen varios mecanismos a través de los cuales la alteración de la microbiota intestinal puede afectar la funcionalidad del cerebro; éstos incluyen el aumento de la permeabilidad intestinal, la producción de citocinas proinflamatorias y quimiocinas, y la síntesis de compuestos tóxicos, neuropéptidos y sus respectivos precursores. La modificación de la permeabilidad permite el paso de todas estas moléculas a la circulación sanguínea y la barrera hematoencefálica, en consecuencia, se genera una posible afectación en procesos de neurogénesis, neurotransmisión y neuroinflamación, lo que originaría alteraciones del neurodesarrollo [1,6,14,15].

Disbiosis: Se define como el desequilibrio de las bacterias intestinales. Altera la regulación de la función de la barrera intestinal, aumenta las citocinas proinflamatorias locales y sistémicas, que, a través del nervio vago, activan el eje

HPA, altera la respuesta inmune y la síntesis de péptidos hormonales gastrointestinales [6,14].

Posibles consecuencias neuropsiquiátricas de la disbiosis intestinal: ansiedad y depresión, comportamiento social (autismo), trastornos del comportamiento alimentario, disfunción cognitiva, alteración del desarrollo del SNC, del ritmo circadiano y de la respuesta inmune [14-17].

Ateración de la permeabilidad intestinal: Los metabolitos bacterianos pueden atravesar la barrera gastrointestinal e interactuar con las neuronas, alterando el SNC [5].

Activación inmunológica: La microbiota ejerce efectos directos sobre el sistema inmune que está relacionado de forma bidireccional con el SNC, como la producción de enzimas proinflamatorias que afectan directamente a la barrera cerebral. Las bacterias intestinales son clave para el desarrollo y mantenimiento adecuados del sistema inmunológico, y los estudios muestran que tener la combinación incorrecta de microbios puede desorganizar ese proceso y promover la inflamación [5,7].

Vía neural: El nervio vago regula distintas funciones vitales y la microbiota puede inducir señales por vía vagal al SNC, por aumento de citocinas proinflamatorias y activación de los mastocitos. Algunas bacterias pueden secretar moléculas mensajeras que viajan a través de la sangre hasta el cerebro [6]. Otras bacterias pueden estimular el nervio vago, que va desde la base del cerebro hasta los órganos del abdomen. Las moléculas bacterianas podrían transmitir señales al vago a través de células "neurópodos" recientemente descubiertas que se encuentran en el revestimiento del intestino y detectan su entorno bioquímico, incluidos los compuestos microbianos. Cada célula tiene un "pie" largo que se extiende hacia afuera para formar una conexión similar a una sinapsis con las células nerviosas cercanas, incluidas las del vago [7]. También pueden existir enlaces indirectos, y productos microbianos que pueden influir en lo que se conoce como células enteroendocrinas, que residen en el revestimiento del intestino y liberan hormonas y otros péptidos. Algunas de esas células ayudan a regular la digestión y controlar la producción de insulina, pero también liberan el neurotransmisor serotonina, que escapa del intestino y viaja por todo el cuerpo. Cada vez más, los investigadores ven la inflamación como un factor clave en trastornos como la depresión y el autismo [8,14,18].

Metabolismo del triptófano: Los microbios o las propias células del cuerpo pueden convertir el triptófano en serotonina, un neurotransmisor implicado en la depresión y otros trastornos psiquiátricos. La microbiota puede alterar la concentración de la quinurenina (catabolito

metabólico del triptófano). Los cambios en el microbioma podrían inclinar la producción de esas diversas sustancias de una manera que perjudique la salud mental [1,15]. Las investigaciones han demostrado, por ejemplo, que las personas con depresión convierten el triptófano en quinurenina más fácilmente que en serotonina [9]. La vía de quinurenina está implicada en muchas enfermedades y trastornos. Se han encontrado desequilibrios entre el triptófano y la quinurenina en enfermedades neoplásicas, infecciones por protozoos como la malaria, bacterianas y virales entre las que destaca el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple y un amplio espectro de entidades neurológicas como enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, corea de Huntington, y psiquiátricas como la depresión y la esquizofrenia [15-17,13].

Diversidad microbiana a lo largo del ciclo vital y ventanas del neurodesarrollo

La microbiota se somete a un vigoroso proceso de desarrollo a lo largo de la vida y establece su relación simbiótica con el huésped en una etapa temprana de la vida [9]. La formación de la microbiota ocurre en paralelo con el neurodesarrollo y tienen ventanas de desarrollo críticas similares sensibles al daño. Es interesante el concepto de ventanas críticas neuronales microbianas paralelas e interactivas ya que compara el desarrollo temprano paralelo de la microbiota intestinal y el sistema nervioso, lo cual abre vías para desarrollar nuevas intervenciones terapéuticas basadas en la modulación de la microbiota en la vida temprana y combatir los déficits del desarrollo neurológico y los trastornos cerebrales [8,9,18].

Recientemente, el eje microbiota-intestino-cerebro surgió como un actor clave en las fases del desarrollo neurológico, lo que indica que los eventos de la vida temprana durante la colonización inicial y el desarrollo de la microbiota pueden determinar la salud mental y general en la vida posterior [9]. Es importante señalar que la niñez y la adolescencia son los períodos de cambio más dinámicos en relación con la microbiota y el desarrollo del cerebro. Por lo tanto, las interrupciones durante estos períodos críticos de la interacción dinámica microbiota-huésped tienen el potencial de alterar profundamente la señalización cerebro-intestino, afectar la salud a lo largo de la vida y aumentar el riesgo de (o conducir a) trastornos del desarrollo neurológico [5,9,12].

La microbiota juega un papel importante en el neurodesarrollo cerebral en edades tempranas de la vida (prenatal y postnatal), que tiene sus consecuencias en la edad adulta [9]. Una microbiota intestinal eubiótica contribuye a la normal señalización del eje intestino-cerebro y es capaz de modular la síntesis de

neurotransmisores en el intestino, así como de sintetizarlos por sí misma [2,8]. Por el contrario, una microbiota intestinal disbiótica influye negativamente en la fisiología intestinal y altera la señalización del eje intestino-cerebro y el correcto funcionamiento del SNC [16,18]. El estrés a nivel del SNC también puede afectar la función intestinal y provocar perturbaciones de la microbiota [5,9,18]

Es interesante también, el conocimiento de cómo la colonización microbiana corre en paralelo con la maduración del sistema inmunológico y juega un papel en la fisiología y regulación intestinal. La creciente evidencia sobre el contacto microbiano temprano sugiere que la microbiota intestinal humana se siembra antes del nacimiento [18]. La microbiota materna forma el primer inóculo microbiano y, desde el nacimiento, la diversidad microbiana aumenta y converge hacia una microbiota similar a la adulta al final de los primeros 3 a 5 años de vida [9,18]. Muchos factores pueden influir en la composición de la microbiota en los primeros años de vida, incluida la infección, el uso de medicamentos antibióticos, la naturaleza de la nutrición, los factores estresantes ambientales y la genética del huésped. Los factores perinatales como el tipo de parto, la dieta, la genética y la glicosilación de la mucina intestinal contribuyen a influir en la colonización microbiana. En el otro extremo de la vida, la diversidad microbiana disminuye con el envejecimiento. El estrés, en particular, puede afectar significativamente el eje microbiota intestino-cerebro en todas las etapas de la vida [1,5,9,18].

Una vez establecida, la composición de la microbiota intestinal es relativamente estable a lo largo de la vida adulta, pero puede alterarse como resultado de infecciones bacterianas, tratamiento con antibióticos, estilo de vida, cirugía y un cambio a largo plazo en la dieta. Se ha informado que los cambios en este complejo sistema microbiano aumentan el riesgo de enfermedad [9]. Por lo tanto, un establecimiento adecuado de la microbiota y su mantenimiento a lo largo de la vida reduciría el riesgo de enfermedad en etapas tempranas y tardías de la vida. [5,14,15].

La conducta, las emociones y el eje microbiota-intestino-cerebro

El eje microbiota-intestino-cerebro es una conexión que puede afectar y es afectada recíprocamente por muchos factores, incluyendo el comportamiento social, cognitivo, el miedo, el estrés y la ingesta de alimentos. Poco a poco se está empezando a entender la contribución relativa y compleja que este eje tiene en la fisiología y en el comportamiento [1].

Los vínculos entre la microbiota y el comportamiento social están respaldados por estudios adicionales que examinan las alteraciones en la composición de la

microbiota intestinal, en lugar de la ausencia total de microbios, como en los ratones GF [10,11]. Los hallazgos de déficits sociales en ausencia de microbiota han sido corroborados con estudios donde administran antibióticos y varios han documentado que resultan en una marcada reducción en la diversidad microbiana intestinal que se asocia con déficits en el comportamiento social [11,19]. Así, las crías adolescentes de roedores tratados con antibióticos exhibieron microbiomas alterados y un menor comportamiento social. Por otro lado, los ratones GF han mostrado que pasan menos tiempo interactuando en comparación con un ratón colonizado convencionalmente, lo cual es una muestra de que el comportamiento social en todo el reino animal parece estar fuertemente influenciado por la microbiota [19].

En un estudio, se descubrió que el tratamiento con bacterias de especies *Lactobacillus reuteri*, revierte selectivamente los déficits sociales en modelos de estudios del trastorno del espectro autista (TEA), genéticos, ambientales e idiopáticos, pero no el mediado por la restauración de la composición de la microbioma intestinal del huésped, (que está alterado en todos estos modelos de TEA), sino de manera dependiente del nervio vago y restaura la plasticidad sináptica en el área tegmental ventral (ATV), induciendo la interacción social de ratones con TEA, pero no en ratones con deficiencia de receptores de oxitocina [19]. En otro estudio vinculan causalmente la dieta materna, el desequilibrio microbiano intestinal, la plasticidad y el comportamiento social del ATV, y sugieren que el tratamiento con probióticos puede aliviar anomalías conductuales específicas asociadas con trastornos del desarrollo neurológico [20]. Las especies lactobacilo, también podían mejorar las interacciones sociales en ratones estresados y restaurar la producción alterada de oxitocina y déficits sociales impulsados por una dieta materna rica en grasas. El aumento de oxitocina mediado por *L. reuteri* depende del nervio vago, y otra especie, *L. rhamnosus*, redujo la ansiedad inducida por el estrés en ratones, de una manera dependiente del vago [20].

Así mismo, se han atribuido efectos conductuales y en el humor a subconjuntos específicos de la microbiota. La evidencia sugiere que *Lactobacillus* spp. y *Bifidobacterium* spp. pueden aliviar la ansiedad y los síntomas similares a los depresivos, incluso en humanos [2,19]. Además, se ha demostrado que *Bacteroides* spp. mejoran los comportamientos repetitivos, similares a la ansiedad y las deficiencias comunicativas en ratones, aparentemente a través de la restauración de un metabolito bacteriano específico [20].

Es importante destacar que los microbios producen una gran variedad de moléculas cruciales con funciones neuroactivas [1]. Hoy en día está claro que determinadas bacterias son capaces de producir, de forma específica, diferentes neurotransmisores esenciales y

neuromoduladores específico. De hecho, varios neurotransmisores como GABA, la serotonina, las catecolaminas y la acetilcolina son producidos por bacterias, algunas de las cuales habitan en el intestino humano [15]. Los investigadores informan que *Lactobacillus* spp. y *Bifidobacterium* spp pueden producir GABA [16,21]; *Escherichia* spp., *Bacillus* spp. y *Saccharomyces* spp., noradrenalina; *Candida* spp., *Streptococcus* spp., *Escherichia* spp. y *Enterococcus* spp. serotonina; *Bacillus* spp. dopamina; y *Lactobacillus* spp. acetilcolina [22]. Los neurotransmisores secretados por bacterias en la luz intestinal pueden inducir a las células epiteliales a liberar moléculas que, a su vez, tienen la capacidad de modular la señalización neuronal dentro del sistema nervioso entérico y posteriormente controlar la función y el comportamiento del cerebro [15]. Una desregulación en la producción de estos neurotransmisores debido a una disfunción en la composición del microbioma intestinal puede alterar las funciones del neurodesarrollo [16].

Estrés, microbiota e inflamación

Los resultados de estudios en animales muestran que el estrés y las emociones hacen que el cerebro influya en la composición microbiana del intestino mediante la liberación de hormonas o neurotransmisores, que modifican la fisiología intestinal y alteran el hábitat de la microbiota, lo que resulta en un crecimiento preferencial de ciertas comunidades. De hecho, las hormonas del estrés del huésped, como la noradrenalina, podrían influir en la expresión de genes bacterianos o en la señalización entre bacterias, y esto podría cambiar la composición microbiana y la actividad de la microbiota [5,15].

La activación del eje HPA (hipotálamo-hipófisis-adrenal) por el estrés conduce a la secreción de cortisol. Puede afectar la integridad intestinal, la motilidad y la secreción de moco, lo que lleva a cambiar la composición de la microbiota intestinal [15]. Así, los efectos del estrés sobre la permeabilidad intestinal son complejos y probablemente afecten tanto al intestino como al cerebro [3,10]. El factor liberador de corticotropina (CRF) y sus receptores (CRFR1 y CRFR2) desempeñan un papel clave en la disfunción de la permeabilidad intestinal inducida por el estrés [5].

Los acontecimientos estresantes en los primeros años están fuertemente asociados con el desarrollo de depresión en etapas posteriores de la vida [5]. La separación materna en los primeros años de vida, por ejemplo, resulta en una disminución significativa de la cantidad de números de lactobacilos en materia fecal tres días después de la separación y esto se correlaciona con comportamientos relacionados con el estrés. También, la evidencia preclínica reciente demostró que el estrés materno alteró la

microbiota vaginal, disminuyendo las cepas de lactobacilo, con implicaciones para el perfil metabólico y el neurodesarrollo en la descendencia, ya que los bebés de madres con alto estrés autoinformado y altas concentraciones de cortisol salival durante el embarazo, tuvieron una abundancia relativa significativamente mayor de proteobacterias, menor abundancia relativa de bacterias del ácido láctico (lactobacilo, lactoco, aerococo) y bifidobacterias [5]. El estrés es uno de los factores del estilo de vida que puede afectar negativamente a la permeabilidad de la barrera hemato encefálica (BHE) y acelera los procesos de “envejecimiento inflamatorio” en las enfermedades relacionadas con la edad. Por lo tanto, ahora merece atención comprender cómo la microbiota intestinal o sus componentes influyen en dichos procesos [15].

Microbiota y trastornos neuropsiquiátricos

Varias líneas de evidencia científica resaltan la relevancia del eje microbiota intestino-cerebro en el mantenimiento de la homeostasis cerebral, así como en la fisiopatología de los principales trastornos neurológicos y psiquiátricos y gran parte del trabajo reciente ha implicado a la microbiota intestinal en muchas afecciones, como, el trastorno de ansiedad, el trastorno depresivo mayor (TDM), la esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson (EP), la enfermedad de Alzheimer (EA), el TEA y afecciones médicas como la esclerosis múltiple (EM) [2,6,14,15]. Se ha planteado la hipótesis de que los cambios en la composición de la microbiota intestinal pueden alterar la barrera mucosa intestinal y desencadenar respuestas neurogénicas, inflamatorias entéricas y periféricas, que, a su vez, podrían contribuir a la neuroinflamación y la neurodegeneración en el SNC) [6,14]. De hecho, los pacientes con EP, EA, EM, TEA y TDM muestran una composición bacteriana del colon diferente a la de controles saludables junto con patrones de activación de células inmunes inflamatorias periféricas y centrales [6]. Cuando cambia la permeabilidad intestinal y se altera la integridad de la barrera, ciertas bacterias gramnegativas como enterobacterias se translocan a través de la barrera y se activa el proceso inflamatorio. Dicha translocación puede dar lugar a respuestas inmunitarias mediadas por inmunoglobulinas (IgA e IgM) por el LPS de las bacterias gramnegativas, que pueden conducir secundariamente a la depresión [1]. El LPS en la superficie de las bacterias gramnegativas puede afectar el cerebro al mediar en las células inmunitarias y los nervios vagos [6,14,23].

Investigadores de Weill Cornell Medicine que estaban realizando un estudio de escaneo cerebral de 23 personas diagnosticadas con depresión, descubrieron que las personas con menos bacterias del género *Bacteroides* tenían un patrón más fuerte de hiperactividad en la corteza

prefrontal, que se han asociado con una depresión grave [5].

De forma similar, el cambio de permeabilidad del intestino inducido por la disbiosis microbiana podría afectar directa o indirectamente a los trastornos neurodegenerativos, incluida la EA [6,23]. Se vinculan a las bacterias intestinales con la activación inmune a través de una barrera intestinal defectuosa, lo que conduce a una respuesta inflamatoria sistémica que, a su vez, daña la BHE y promueve la neuroinflamación y, en última instancia, la lesión y la degeneración neuronal [6]. Además, las bacterias del intestino pueden secretar grandes cantidades de amiloide y LPS, que pueden contribuir a la regulación de las vías de señalización y la producción de citocinas proinflamatorias asociadas con la EA [23]. Así, con el aumento de la edad, el equilibrio entre el ecosistema microbiano y el sistema inmunológico en el cuerpo humano se altera y los microorganismos estimulan las células epiteliales de la mucosa intestinal y tejido linfóide para liberar proteína amiloide. Esta proteína amiloide bacteriana, puede atravesar la BHE hacia el SNC, se deposita en el cerebro y promueve la proteína β -amiloide. También puede causar la activación de citoquinas proinflamatorias, promover la activación de la microglía, la liberación de factores inflamatorios y la agregación de A β y p-tau [4,20]. Las bacterias conocidas que pueden producir fibras amiloides extracelulares funcionales son *E. coli*, *Salmonella entérica*, *S. typhimurium*, *Bacillus subtilis*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Staphylococcus aureus*. Entre ellos, la endotoxina de *E. coli* forma fibras A β in vitro, lo que sugiere que es involucrado en la patogénesis de la EA [23].

Los modelos animales han sido fundamentales para vincular la regulación de los procesos neuronales, como la neurogénesis y la mielinización, con la activación del microbioma en el desarrollo y activación microglial. Además, los estudios traslacionales en humanos están en curso y mejorarán enormemente el campo y en el futuro se centrarán en la comprensión de los mecanismos subyacentes al eje microbiota-intestino-cerebro e intentarán dilucidar las estrategias terapéuticas y de intervención basadas en microbios para estos trastornos [2,8,10,16,17].

Conclusión

Muchos estudios recientes durante la última década han jugado un papel importante en el reconocimiento de la importancia de la microbiota intestinal en la función cerebral. Los resultados muestran que la interacción bidireccional entre los microorganismos y el cerebro afecta varias actividades del SNC (como la respuesta al estrés, el comportamiento y el estado de ánimo) a través de vías del sistema inmunitario y neuroendocrino. Sin duda, estas

investigaciones sobre el eje intestino-cerebro han abierto campos de investigación en los posibles tratamientos de muchas enfermedades como las neurodegenerativas. Es importante traducir las observaciones realizadas con modelos animales a humanos, para verificar aún más la conexión entre la microbiota intestinal y el cerebro humano. Sin embargo, los mecanismos moleculares que regulan las relaciones entre la microbiota y el cerebro son necesarios comprender con mayor profundidad. En ese sentido, el progreso que se ha logrado en la caracterización de microbioma durante la infancia permitirá el desarrollo de mejores soluciones traslacionales para condiciones asociadas con comunidades microbianas aberrantes desde los primeros años de vida. Ahora está claro, que la microbiota intestinal afecta directa o indirectamente la enfermedad neuropsiquiátrica. Debe investigarse más a fondo si la disbiosis microbiana es la causa o una complicación de la enfermedad así como estudios adicionales para corroborar el uso clínico de probióticos, prebióticos y trasplante de microbiota fecal para afecciones neuropsiquiátricas.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún tipo de conflicto de interés.

Financiamiento

El manuscrito no recibió financiamiento.

Referencias

- Cryan JF, O’Riordan KJ, Cowan CS, Sandhu KV, Bastiaanssen TF, Boehme M, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev.* 2019; 99:1877–2013. DOI:10.1152/physrev.00018.2018
- Sagnik Nag, Ankita Saini, Richishmita Hazra, Jutishna Bora. Impact of gut microbiota on mental health in humans In: Srivastava Nimmy, Ibrahim Salam A., Chattopadhyay Jayeeta, Arbab Mohamed H, editors. *The gut microbiota in health and disease.* New York: John Wiley & Sons Ltd; 2023. p.153-64.
- Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012; 486:207–14. DOI:10.1038/nature11234
- de la Fuente-Nunez C, Torres Meneguetti B, Luiz Franco O, Lu TK. Neuromicrobiology: how microbes influence the brain. *ACS Chem. Neurosci.* 2018; 9:141-50. DOI:10.1021/acschemneuro.7b00373
- Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G, Hyland NP. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci.* 2015; 9:392. https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00392
- Quigley EMM. Microbiota-brain-gut axis and neurodegenerative diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017; 17:94. DOI:10.1007/s11910-017-0802-6
- Pennisi E. Meet the psychobiome. *Science.* 2020; 368:570–3. DOI:10.1126/science.368.6491.570
- Stilling RM, Dinan TG, Cryan JF. Microbial genes, brain & behaviour - epigenetic regulation of the gut-brain axis. *Genes Brain Behav.* 2014; 13:69-86. DOI:10.1111/gbb.12109
- Borre YE, O’Keeffe G, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med.* 2014; 20:509-18. DOI:10.1016/j.molmed.2014.05.002
- Johnson KVA., Foster KR. Why does the microbiome affect behaviour? *Nat Rev Microbiol.* 2018; 16, 647–55. DOI:10.1038/s41579-018-0014-3
- Vuong HE, Yano JM, Fung TC, Hsiao EY. The Microbiome and host behavior. *Annu Rev Neurosci.* 2017; 40:21-49. DOI:10.1146/annurev-neuro-072116-031347
- Dargenio VN, Dargenio C, Castellaneta S, De Giacomo, Laguardia M, Schettini F, Francavilla R, Cristofori F. Intestinal barrier dysfunction and microbiota-gut-brain axis: Possible implications in the pathogenesis and treatment of autism spectrum disorder. *Nutrients.* 2023; 15:1620. DOI:10.3390/nu15071620
- Ruddick JP, Evans AK, Nutt DJ, Lightman SL, Rook GA, Lowry CA. Tryptophan metabolism in the central nervous system: medical implications. *Expert Rev Mol Med.* 2006; 8:1-27. DOI:10.1017/S1462399406000068
- Kim KY, Shin C. The microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders: Pathophysiological mechanisms and novel treatments. *Curr Neuropharmacol.* 2018; 16:559-73. DOI:10.2174/1570159X15666170915141036
- Cenit MC, Sanz Y, Codoñer-Franch P. Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. *World J Gastroenterol.* 2017; 23:5486-98. DOI:10.3748/wjg.v23.i30.5486
- Moreno-Calderón X, Vialva-Guerrero A, Núñez-Bello M, Macero-Esteves C, López-Barrera K, Márquez-Duque A, Garcés-Da Silva M. Estudio observacional de la microbiota intestinal aeróbica. *Kasmera.* 2020; 48:e48231547. DOI:10.5281/zenodo.4053038
- Xiomara Moreno, Santamaría G, Sánchez R, De la Torre B, Garcés F, Hernández C, et al. Microbiota gastrointestinal aeróbica en niños con trastorno del espectro autista. Estudio preliminar. *Gen* 2015; 69:36-

44. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-35032015000200004&lng=es
18. Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat Med.* 2016; 22:713-22. DOI:10.1038/nm.4142
 19. Sgritta M, Dooling S, Buffington SA, Momin EN, Francis MB, Britton RA, Costa-Mattioli M. Mechanisms underlying microbial-mediated changes in social behavior in mouse models of autism spectrum disorder. *Neuron.* 2019; 101, 246–59. DOI:10.1016/j.neuron.2018.11.018
 20. Buffington SA, Di Prisco GV, Auchtung TA, Ajami NJ, Petrosino JF, Costa-Mattioli M. Microbial reconstitution reverses maternal diet-induced social and synaptic deficits in offspring. *Cell.* 2016; 165: 1762–75. DOI:10.1016/j.cell.2016.06.001
 21. Barrett E, Ross RP, O’Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol.* 2012; 113:411-17. DOI:10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x
 22. Dinan, T.G., Cryan, J.F. Mood by microbe: towards clinical translation. *Genome Med* 8, 36 (2016). DOI:10.1186/s13073-016-0292-1
 23. Zou B, Li J, Ma RX, Cheng XY, Ma RY, Zhou TY, Wu ZQ, Yao Y, Li J. Gut Microbiota is an Impact Factor based on the Brain-Gut Axis to Alzheimer’s Disease: A Systematic Review. *Aging Dis.* 2023, 14:964-1678. DOI:10.14336/AD.2022.1127