

La microbiota intestinal y su relación con las enfermedades mentales a través del eje microbiota-intestino-cerebro

The gut microbiota and its relation to mental illnesses through the microbiota-gut-brain axis

Andreo-Martínez Pedro ¹

García-Martínez Nuria ¹

Sánchez-Samper Elvira Pilar ²

¹ Departamento de Química Agrícola, Geología y Edafología. Universidad de Murcia. Campus de Espinardo, Murcia 30100 España.

² Departamento de Tecnología de Alimentos, Nutrición y Bromatología. Universidad de Murcia. Campus de Espinardo, Murcia 30100 España.

Correspondencia: pam11@um.es

Resumen: La microbiota intestinal humana es el conjunto de microorganismos que habitan de forma simbiótica en el intestino. El establecimiento de la comunidad microbiana intestinal parece ser un proceso escalonado que cubre el primer año de vida. Los factores que afectan a la microbiota intestinal son el nacimiento por cesárea, el no amamantamiento, el medio ambiente, la edad gestacional, la genética del huésped, la exposición a infecciones (maternas e infantiles) y el uso de antibióticos. La microbiota intestinal tiene gran influencia en la modulación de la salud y está relacionada con la obesidad y diversas enfermedades mentales tales como trastornos del neurodesarrollo, autismo, Alzheimer y esquizofrenia. Esta influencia se realiza a través del eje microbiota-intestino-cerebro. Los diferentes estudios en este campo revelan cómo las variaciones en la composición de la microbiota intestinal influyen en todos los aspectos de la fisiología, incluyendo la obesidad, la función cerebral y el comportamiento. Aunque la microbiota intestinal característica en la obesidad ha sido estudiada en profundidad, en términos de neurociencia y enfermedad psiquiátrica el campo todavía está en su infancia, pero se están acumulando evidencias de que posee un papel clave.

Palabras clave: Microbiota intestinal, Eje microbiota-intestino-cerebro, Autismo, Esquizofrenia, Alzheimer, Trastorno del neurodesarrollo

Abstract: The human gut microbiota is the set of microorganisms that inhabit symbiotically in its intestine. The establishment of the gut microbial community appears to be a staggered process that covers the first year of life. Factors affecting gut microbiota are cesarean birth, non-breastfeeding, environment, gestational age, host genetics, exposure to infections (maternal and infant), and antibiotic use. Gut microbiota has great influence on modulation of health and it is related to obesity and various mental illnesses, such as neurodevelopmental disorders, autism, Alzheimer's and schizophrenia. This influence is carried out through the microbiota-gut-brain axis. Different studies in this field reveal how variations in the composition of the intestinal microbiota influence all aspects of physiology, including obesity, brain function and behavior. Although gut microbiota characteristic in obesity has been deep studied, in terms of neuroscience and psychiatric illness, the field is still in its infancy, but the accumulated evidence is that it has a key role.

Keywords: Gut microbiota, Microbiota-gut-brain axis, Autism, Schizophrenia, Alzheimer, Neurodevelopment disorder

1. Introducción

El intestino humano contiene un gran número de microorganismos, al menos 10^{13} unidades formadoras de colonias por gramo, que colectivamente se conoce como microbiota. Está dominada por bacterias de tipo anaerobio e incluye más de 1.000 especies diferentes [1], más de 7.000 cepas y también virus, protozoos, arqueas y hongos [2].

Los *Firmicutes* son el filo más abundante con una media del 38.8%. Los géneros más abundantes en este filo son *Faecalibacterium* (5.1%), *Lachnospiraceae* (3.2%) y *Roseburia* (2.6%). El segundo filo más abundante y más variable son los *Bacteroidetes* (27.8%). Los géneros más abundantes de este filo son *Bacteroides* (13.9%), *Prevotella* (4.4%) y *Alistipes* (2.1%). Las *Actinobacterias* representan el tercer filo más abundante (8.2%), mientras que *Bifidobacterium* (4.5%) y *Collinsella* (1.8%) son las *Actinobacterias* más abundantes. Además, otros fillos como *Proteobacteria* (2.1%), *Verrucomicrobia* (1.3%) y *Euryarchaeota* (0.9%) son encontrados en la microbiota intestinal [3].

La microbiota intestinal puede ser vista como una "órgano" metabólico totalmente sintonizado con la fisiología que desempeña funciones que el hombre no ha tenido que evolucionar por su cuenta, actuando así de forma simbiótica. Sirva de ejemplo la capacidad de procesar componentes "indigeribles" de nuestra dieta como lo son los polisacáridos vegetales [1]. La gran mayoría de estas bacterias no son dañinas para la salud ya que solamente unas 100 pueden ser perjudiciales [4]. En este sentido, la microbiota intestinal también desempeña un papel clave en la salud del huésped mediante la protección contra patógenos, la metabolización de nutrientes y drogas, e influye en la absorción y distribución de las grasas ingeridas en la dieta.

De forma general, no puede ser definida una microbiota intestinal sana, ya que existen demasiadas variaciones individuales e interindividuales. Se piensa que en un futuro puede ser posible la caracterización de una microbiota saludable a nivel individual. Esta caracterización está relacionada con la ubicación geográfica, la dieta y diversos factores genéticos. Sin embargo, las "desviaciones" en la microbiota son, a menudo, más fáciles de identificar, especialmente cuando se refieren a enfermedades, por ejemplo obesidad, enfermedades metabólicas, alergias [5] o enfermedades mentales.

Está bastante consensuado que la microbiota intestinal característica en la obesidad presenta una mayor proporción de *Firmicutes/Bacteroidetes*, en comparación con individuos de peso normal. Este hecho ha sido ampliamente demostrado en estudios realizados tanto en humanos como en modelos animales [6]. Sin embargo, la relación entre la microbiota intestinal y las distintas enfermedades mentales está en pleno estudio por la comunidad científica.

La influencia de la microbiota desempeña un papel importante en la comunicación bidireccional entre el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central (SNC). Múltiples vías de comunicación entre el intestino y el cerebro han sido establecidas. Estas vías incluyen el nervio vago, el sistema inmunológico, los ácidos grasos de cadena corta y el triptófano. El concepto eje cerebro-intestino surgió en el siglo XIX y principios del siglo XX, a partir de las observaciones realizadas por Beaumont, Darwin y Cannon junto con los estudios del fisiólogo Ivan Pavlov [7]. Más recientemente, dada la importancia de la microbiota en la modulación de la salud, el concepto de eje cerebro-intestino se extendió al denominado eje microbiota-intestino-cerebro, que representa una compleja red de comunicación entre el intestino, la microbiota intestinal y el cerebro, modulando así el sistema inmunológico, el tracto gastrointestinal y las funciones del SNC [8]. El eje microbiota-intestino-cerebro abarca al SNC, las ramas simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo, el sistema nervioso entérico y los sistemas neuroendocrino y neuroinmune. En

individuos sanos, la microbiota dominante normal es relativamente estable y establece una relación de beneficio mutuo con el anfitrión. Sin embargo, perturbaciones en esta delicada relación sinérgica pueden tener serias consecuencias y potenciar trastornos cerebrales, digestivos y metabólicos [9].

La composición de la microbiota intestinal durante los períodos de desarrollo del SNC puede ser afectada por una amplia gama de factores. La perturbación de cualquiera de estos factores puede conducir al estrés o enfermedad del huésped. La colonización inicial y formación de la microbiota ocurre en paralelo al neurodesarrollo. Es importante destacar que la infancia y la adolescencia son los períodos de la vida donde se producen mayor número de cambios en relación a la microbiota y el desarrollo del cerebro. Por ejemplo, el déficit de atención hiperactivo aparece de los 5 a los 15 años de edad, el autismo de los 3 a los 10 años de edad y la esquizofrenia de los 15 a los 20 años de edad. De este modo, alteraciones en la interacción dinámica microbiota-huésped, en estos períodos críticos, tienen el potencial de alterar profundamente la señalización entre el cerebro y el intestino, afectando a la salud del individuo durante toda la vida y aumentando el riesgo de la aparición de enfermedades mentales como el trastorno del neurodesarrollo [9].

2. Objetivo

El objetivo del presente trabajo es proporcionar información actual sobre la relación existente entre la microbiota intestinal y las enfermedades mentales, que tiene lugar a través del denominado eje microbiota-intestino-cerebro.

3. Discusión

3.1 *Microbiota intestinal normal*

El desarrollo de la microbiota comienza antes de lo que se pensaba establecido, y puede iniciarse en la fecundación y continuar durante el embarazo. El establecimiento de la comunidad microbiana intestinal parece ser un proceso escalonado que cubre el primer año de vida. Los principales factores que afectan a la composición y el desarrollo de la microbiota intestinal son: factores genéticos y ambientales, estado de salud y estilo de vida de la madre, ubicación geográfica y tratamientos antibióticos, entre otros. Las diferencias en la composición de la microbiota, en las primeras etapas de la vida, pueden correlacionarse con varias propiedades funcionales de los microorganismos y las diferencias asociadas a la producción de metabólicos microbianos como los ácidos grasos de cadena corta o las poliaminas. Varios estudios muestran que tales diferencias tienen gran efecto en el desarrollo gastrointestinal, con posibles consecuencias para la salud posterior. Alteraciones en la composición, el desarrollo y la actividad de estos microorganismos pueden ser parcialmente responsables del correcto desarrollo del sistema inmunológico infantil y su posterior salud. Las recomendaciones para promover el desarrollo de una microbiota intestinal normal son el parto vaginal, la lactancia materna y limitar el uso de antibióticos de influencia perinatal [5].

3.2 *Trastorno del neurodesarrollo, autismo, Alzheimer y esquizofrenia*

El período posnatal es fundamental para el desarrollo cerebral. El desarrollo del sistema nervioso central, el desarrollo morfológico del cerebro, la diferenciación celular y la adquisición de las diferentes funciones ocurren durante el desarrollo postnatal. La sinaptogénesis en el cerebro comienza después del nacimiento y

la densidad de sinapsis aumenta rápidamente para alcanzar sus niveles máximos en torno a los 2 años de edad. En este momento existe un 50% más de sinapsis comparados con en el cerebro adulto. Después de esta etapa, el cerebro experimenta un proceso de refinamiento sináptico y eliminación para reducir el número de sinapsis en la adolescencia que puede continuar hasta los 30 años de vida. Este hecho posee profundas implicaciones en la comprensión de cómo las exposiciones a diferentes agentes en etapas específicas de la vida pueden provocar una plasticidad neuronal con la consiguiente modificación del desarrollo neurocomportamental, y qué implicaciones puede tener para el desarrollo neurológico y los trastornos neuropsiquiátricos [9]. En este sentido, la microbiota intestinal del individuo es uno de los diferentes agentes, comentados anteriormente, que puede jugar un papel fundamental en los trastornos del neurodesarrollo.

El trastorno del espectro autista (TEA) es un grupo heterogéneo de trastornos neurológicos complejos con evidencia de predisposición genética [10]. Se han descrito trastornos intestinales en pacientes con TEA donde se describen cambios en la composición de la microbiota intestinal. Un estudio investigó la composición de la microbiota de ratones, *in utero*, expuestos al ácido valproico (VPA) y su descendencia. En este estudio también se determinaron los niveles de ácidos grasos de cadena corta y ácido láctico presentes en el contenido fecal. Los resultados mostraron un impacto transgeneracional de la exposición *in vitro* a VPA en la microbiota intestinal de la descendencia. La exposición prenatal al VPA afectó a las poblaciones de *Bacteroidetes*, *Firmicutes* y *Desulfovibrionales*. Además, las poblaciones de *Alistipes*, *Enterorhabdus*, *Mollicutes* y *Erysipelotrichalis* se asociaron con los descendientes macho. Las diferencias microbianas encontradas en los varones expuestos al VPA se asociaron positivamente con el aumento de butirato fecal e infiltración de neutrófilos ileales, mientras que presentaron asociación inversa con los niveles intestinales de serotonina y las puntuaciones de los test de comportamiento social. Estos hallazgos demuestran que el comportamiento similar al autismo y su fenotipo intestinal está asociado con la alteración de la colonización microbiana y la actividad en un modelo murino de TEA, con preponderancia en descendencia masculina. Además, los ácidos grasos de cadena corta (principalmente acetato, propionato y butirato) son metabolitos producidos por la microbiota. Estos se consideran metabolitos neuroactivos que pueden cruzar la barrera hematoencefálica y modular funciones del SNC, el desarrollo cerebral y el comportamiento. También se ha reportado que el propionato y el butirato provocan cambios pueden inducir cambios similares al autismo en roedores [11].

La enfermedad de Alzheimer es el trastorno neurodegenerativo más común y está asociado con un deterioro de la cognición. La microbiota intestinal puede modular la función y el comportamiento del cerebro del huésped a través del famoso eje microbiota-intestino-cerebro, incluyendo el comportamiento cognitivo. Los antibióticos, la intervención con probióticos y la dieta pueden inducir alteraciones en la microbiota intestinal y en su fisiología. El aumento de la permeabilidad del intestino y la barrera hematoencefálica, inducida por la alteración de la microbiota intestinal, aumentará la incidencia de trastornos neurodegenerativos. Los metabolitos microbianos intestinales y sus efectos sobre los cambios neuroquímicos del huésped también pueden aumentar o disminuir el riesgo de padecer Alzheimer, así como también las infecciones de microorganismos patógenos. Todos los resultados sugieren que el Alzheimer puede comenzar en el intestino y está estrechamente relacionado con el desequilibrio de la microbiota intestinal. En este sentido, la modulación de la microbiota intestinal mediante una dieta personalizada o una intervención beneficiosa de la microbiota probablemente se convertirá en un nuevo tratamiento para la enfermedad de Alzheimer [12].

Otros estudios preliminares en seres humanos indican que la microbiota de la faringe y el intestino está alterada en individuos con esquizofrenia, en comparación con los grupos control. Sin embargo, estos estudios están todavía en curso y no se dispone de información más relevante [13].

3.3 Consideraciones actuales y futuras

El estudio de la importancia de la microbiota intestinal en la salud y la enfermedad ha sido una de las áreas más interesantes en la investigación biomédica durante los últimos años. Los diferentes estudios en este campo revelan cómo las variaciones en la composición de la microbiota intestinal influyen en todos los aspectos de la fisiología, incluyendo la función cerebral y el comportamiento. En términos de neurociencia y enfermedad psiquiátrica, el campo todavía está en su infancia, pero se están acumulando evidencias de que tiene un papel clave. Como se indicó anteriormente, los factores que dan forma a la microbiota intestinal son el nacimiento por cesárea, el no amamantamiento, el medio ambiente, la edad gestacional, la genética del hospedante, la exposición a infecciones (maternas e infantiles) y el uso de antibióticos. Por otra parte, el estrés, especialmente en la vida temprana y prenatal, puede tener efectos marcados en la composición de la microbiota [14].

Se han utilizado diversas estrategias para investigar el papel de este denominado eje microbiota-intestino-cerebro en la salud y la enfermedad. Se han utilizado los denominados ratones libres de gérmenes (ratones que nunca han estado expuestos a ninguna bacteria) para demostrar que la microbiota es crucial para la función del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Además, estos ratones presentan amplios cambios en el neurodesarrollo, incluyendo alteraciones en la neurotransmisión monoaminérgica y cambios de comportamiento en la ansiedad. Más recientemente, ha sido demostrado que estos ratones también exhiben rasgos parecidos al autismo, como deficiencias en sociabilidad, cognición social y comportamientos repetitivos incrementados. Curiosamente, como ocurre en el autismo y otros trastornos del desarrollo neurológico, estos efectos son mucho más pronunciados en hombres que en mujeres [14].

También se ha demostrado que la administración de diversas cepas probióticas potenciales tiene efectos beneficiosos en roedores. Las diferencias principales de las cepas y las especies se producen en términos de sus efectos "psicobiológicos". Los estudios han demostrado que algunas especies de *Bifidobacteria* y *Lactobacilli*, así como *Bacteroides fragilis*, pueden tener efectos positivos sobre la ansiedad, la depresión, la cognición y los comportamientos relacionados con el autismo. Los prebióticos, ingredientes alimentarios no digeribles que promueven el crecimiento de microorganismos intestinales beneficiosos, también están demostrando afectar a los niveles cerebrales de factor neurotrófico derivado del cerebro [14].

Por último, la perturbación de la microbiota, mediante la administración de fármacos antimicrobianos, es una herramienta controlada y clínicamente relevante para evaluar el papel de la microbiota intestinal en el comportamiento. Los antibióticos en la edad adulta y en la vida temprana pueden revertir tanto la respuesta a la obesidad inducida por antipsicóticos como el aumento del dolor visceral, respectivamente. Otros estudios se centran en los mecanismos sobre cómo la señal producida por la microbiota intestinal llega al cerebro. Hasta la fecha, está claro que el nervio vago, la señalización inmune y la producción de metabolitos bioactivos están fuertemente implicados en la comunicación a través del eje microbiota-intestino-cerebro. Sin embargo, todavía existe debate sobre si estos cambios son o no fisiopatológicos o simplemente epifenomenales [14].

4. Referencias

1. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004;101(44):15718-23.
2. Dinan TG, Cryan JF. The impact of gut microbiota on brain and behaviour: implications for psychiatry. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 2015;18(6):552-8.
3. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473(7346):174-80.
4. McFall-Ngai M. Adaptive immunity: care for the community. *Nature* 2007;445(7124):153-.
5. Gómez-Gallego C, Salminen S. Chapter 7 Microbiota and the gastro-intestinal system in children. *Microbiota in health and disease: from pregnancy to childhood: Wageningen Academic Publishers; 2017. p. 1574-86.*
6. Sánchez-Samper EP, Gómez-Gallego C, Andreo-Martínez P, Salminen S, Ros G. Mice gut microbiota programming by infant food profile. The effect on growth, gut microbiota and immune system. *Food and Function* 2017. DOI: 10.1039/C7FO00819H
7. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature reviews neuroscience* 2012;13(10):701-12.
8. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nature reviews Neuroscience* 2011;12(8).
9. Borre YE, O’Keeffe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends in Molecular Medicine* 2014;20(9):509-18.
10. Diaz-Abraham V, Gentili S, Justel N. Efecto de la sincronización rítmica en pacientes con Trastorno del Espectro Autista. *Rev Dis Cli Neuro* 2017;4(1):1-22.
11. de Theije CGM, Wopereis H, Ramadan M, van Eijndthoven T, Lambert J, Knol J, et al. Altered gut microbiota and activity in a murine model of autism spectrum disorders. *Brain, Behavior, and Immunity* 2014;37(Supplement C):197-206.

12. Hu X, Wang T, Jin F. Alzheimer's disease and gut microbiota. *Science China Life Sciences* 2016;59(10):1006-23.
13. Severance EG, Yolken RH, Eaton WW. Autoimmune diseases, gastrointestinal disorders and the microbiome in schizophrenia: more than a gut feeling. *Schizophrenia Research* 2016;176(1):23-35.
14. Cryan JF, Dinan TG. More than a Gut Feeling: the Microbiota Regulates Neurodevelopment and Behavior. *Neuropsychopharmacology* 2015;40(1):241-2.