



La conexión oculta entre el intestino y el cerebro: cómo la microbiota intestinal puede influir en las enfermedades neurodegenerativas

Por: Tomás A. Rodas-Vargas¹ y William G. Vílchez Cruz²

* trodas@unprg.edu.pe

** wwilchez@unprg.edu.pe

Estudiantes de Biología
Universidad Nacional Pedro Ruíz Gallo

¿Te has preguntado alguna vez si existe una conexión entre tu intestino y tu cerebro? Resulta que sí, y es un tema sumamente fascinante que contiene muchos secretos. En los últimos años, la ciencia ha revelado que, aunque el intestino y el cerebro están muy distanciados físicamente, ambos se encuentran en una constante comunicación debido al “eje microbiota-intestino-cerebro”. Este eje asume que el conjunto de microorganismos que normalmente habitan en nuestro intestino, es decir, nuestra microbiota intestinal, es capaz de producir sustancias que interactúan con nuestro cerebro a través de diversas vías de comunicación, influyendo en muchas de sus funciones e incluso vinculándose con la aparición de varios trastornos neurológicos. Sin embargo; esta conexión no es en una sola dirección, ya que los cambios que ocurren en nuestro cerebro también pueden afectar la actividad y la composición de la microbiota intestinal, lo que implica una conexión bidireccional (1, 2). Este emocionante tema ha ganado un enorme interés en el campo de las neurociencias, y en este artículo te contaremos algunos detalles sobre cómo la microbiota intestinal puede influir en nuestras funciones cerebrales y, especialmente, en la aparición de las tan terribles enfermedades neurodegenerativas.

¿QUÉ ES LA MICROBIOTA Y DÓNDE LA ENCONTRAMOS?

Se conoce como microbiota al conjunto de microorganismos que conviven con las células de nuestro cuerpo y desempeñan importantes funciones, algunas esenciales y muchas otras aún desconocidas (1). Su importancia en nuestra salud solo puede comprenderse si tenemos en cuenta que, del total de células de nuestro cuerpo, solo el 10% está representado por células humanas, mientras que el 90% restante está representado por los microorganismos que conforman nuestra microbiota (3).

La microbiota se encuentra en cualquier área de nuestro cuerpo que esté expuesto al ambiente externo no estéril, lo que incluye al intestino, la cavidad oral, las fosas nasales, la vagina, la superficie de la piel, etc., y cada una de estas áreas posee sus propios microorganismos distintivos (3).



La conexión oculta entre el intestino y el cerebro: cómo la microbiota intestinal puede influir en las enfermedades neurodegenerativas

EXPLORANDO EL EJE MICROBIOTA – INTESTINO - CEREBRO

Durante décadas, se ha sugerido el fuerte vínculo entre el intestino y el cerebro por medio de neuronas, neurotransmisores, hormonas o moléculas inmunitarias, sin embargo, recientemente se ha empezado a prestar atención al papel de la microbiota intestinal, y lo que se ha descubierto es realmente sorprendente. Resulta que cuando se producen modificaciones en la composición de la microbiota intestinal, pueden generarse alteraciones en funciones cerebrales como el aprendizaje, la memoria y el estado de ánimo ¡Incluso pueden afectar en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas! (1, 2, 5). A continuación, descubrirás cómo la microbiota logra establecer una comunicación con el sistema nervioso para influir en dichas alteraciones.

VÍAS DE COMUNICACIÓN EN EL EJE MICROBIOTA – INTESTINO - CEREBRO

Nervio vago

Es considerado una de las principales vías que comunica la microbiota con el cerebro, ya que, en experimentos con ratones a los que se les administró *Lactobacillus rhamnosus*, se observó un aumento en la producción de un neurotransmisor denominado ácido gamma aminobutírico (GABA), que fue capaz de modificar el comportamiento de los ratones, pero solo cuando el nervio vago estaba intacto, ya que, al realizar el mismo experimento con ratones “sin nervio vago”, no se evidenció esta modificación del comportamiento, lo que demuestra el papel crucial de este nervio en esta comunicación (1).

Neurotransmisores

Es bien sabido que algunos neurotransmisores como la serotonina o la dopamina son capaces de modular el comportamiento, y curiosamente, su producción está fuertemente influenciada por la microbiota intestinal, ya que esta actúa sobre las moléculas que dan origen a estos neurotransmisores. De igual forma, la liberación de GABA es facilitada por la presencia de algunas bacterias intestinales que contienen la enzima glutamato descarboxilasa que degrada el glutamato de los alimentos para transformarlo en GABA. De hecho, se ha observado que la administración de algunos probióticos favorece la disponibilidad de GABA en el cerebro, y esto se ha relacionado con una mejora en el manejo de la ansiedad (1).



La conexión oculta entre el intestino y el cerebro: cómo la microbiota intestinal puede influir en las enfermedades neurodegenerativas

Eje hipotálamo – pituitario - adrenal

Este eje también es regulado por la microbiota intestinal al influir sobre la liberación de cortisol, la hormona del estrés. Hay estudios que indican que altas concentraciones de *Lactobacillus rhamnosus* se relacionan con una menor liberación de cortisol, mejor control del estrés y menores índices de depresión. De igual forma, la exposición a pocas situaciones de estrés, puede modificar la composición de la microbiota y activar el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (1).

Sistema inmune

Los microorganismos de la microbiota intestinal presentan moléculas que son reconocidas por el sistema inmune, como es el caso de los lipopolisacáridos, los cuales alertan a las células inmunitarias y producen citocinas inflamatorias, muchas de las cuales atraviesan la barrera hematoencefálica, actúan sobre los receptores de las neuronas y las células gliales y alteran sus funciones. Otras moléculas producidas por la microbiota también son capaces de liberar citocinas no inflamatorias y generar un efecto protector sobre el cerebro, como el caso del factor estimulante de colonias de granulocitos que estimula la neurogénesis y protege el cerebro frente a lesiones isquémicas, es decir, obstrucción de los vasos sanguíneos (1).

SU RELACIÓN CON LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

La disbiosis intestinal, es decir, la alteración en la composición y función del microbiota, es considerado uno de los factores determinantes en la aparición de diversas enfermedades, entre ellas las neurodegenerativas. A continuación, descubrirás la participación de la microbiota en enfermedades como el Alzheimer (EA), el Parkinson (EP) y la Esclerosis múltiple (EM) (Tabla 1) (1).

Enfermedad de Alzheimer

Es la enfermedad neurodegenerativa más común en adultos mayores y la principal causa de demencia en todo el mundo, que comienza con un deterioro leve de la memoria hasta la pérdida completa de la función mental. La característica principal de esta enfermedad es la formación de placas de beta amiloide ($A\beta$), ovillos neurofibrilares de la proteína tau hiperfosforilada y pérdida neuronal (6, 7, 8). Se ha demostrado que la formación de estas placas y ovillos neurofibrilares podría ser



La conexión oculta entre el intestino y el cerebro: cómo la microbiota intestinal puede influir en las enfermedades neurodegenerativas

provocado por la alteración de la microbiota intestinal, y numerosas bacterias en el intestino se han visto involucradas, por ejemplo, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Mycobacterium sp.* y *Streptococcus sp.*, ya que promueven un efecto negativo al estimular la producción y agregación del $A\beta$. Además, se ha observado un aumento de microorganismos proinflamatorios como Verrucomicrobia y Bacteroidetes, así como una disminución de bacterias antiinflamatorias como Firmicutes y Actinobacteria (7, 9, 10).

Enfermedad de Parkinson

La Enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente y sus síntomas incluyen temblores en reposo, alteraciones al caminar, rigidez muscular e inestabilidad en la postura, además de depresión, ansiedad, deterioro cognitivo y trastornos del sueño. Estos síntomas se deben a la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia gris del mesencéfalo y la acumulación anormal de alfa-sinucleína (α -syn) dentro del citoplasma de las neuronas llamadas cuerpos de Lewy (8, 11). En muchos estudios se ha demostrado que más del 80% de personas con EP presentan un desequilibrio en la microbiota intestinal, observándose un aumento de bacterias como Lactobacillaceae, Enterobacteriaceae y Enterococcaceae. Por el contrario, hay disminución de *Clostridium coccoides*, *Bacteroides fragilis*, *Roseburia sp.* y *Faecalibacterium sp.* y Prevotellaceae. Además, *Pseudomonas sp.* y *E. coli* producen proteínas conocidas como Curli y Fap, respectivamente, que promueven la acumulación de alfa-sinucleína (α -syn) (7, 8, 11).

Esclerosis múltiple (EM)

Es una enfermedad inflamatoria autoinmune crónica del sistema nervioso central que genera problemas en las funciones motoras, la visión, el equilibrio, la sensibilidad, así como fatiga, depresión y deterioro mental. Estos problemas se deben probablemente a que los linfocitos (T CD4+, TCD8+ citotóxicas, linfocito B) y macrófagos causan daño a las vainas de mielina, ocasionando inflamación y degeneración tanto de la materia blanca como de la materia gris (12, 13). Estudios experimentales en pacientes y modelos con EM, muestran que una alteración de la microbiota intestinal influye en la gravedad de la enfermedad. En la mayoría de los estudios se ha observado un aumento de Euryarchaeota y Akkermansiaceae, así como una disminución de *Prevotella sp.* y *Clostridium sp.*, ocasionando una disminución en la producción de ácidos grasos de cadena corta (7, 13).

**La conexión oculta entre el intestino y el cerebro: cómo la microbiota intestinal puede influir en las enfermedades neurodegenerativas****Tabla 1.** Intervención de la microbiota intestinal en las enfermedades

Enfermedad Neurodegenerativa	Microorganismos	Implicaciones	Referencias
Enfermedad de Alzheimer	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumonia</i> , <i>Mycobacterium sp.</i> , <i>Streptococcus sp.</i> <i>Salmonella sp.</i>	Productores de proteína beta amiloide (A β). Podrían atravesar la barrera hematoencefálica	(7, 8)
	<i>Lactobacillus sp.</i> , <i>Bifidobacterium sp.</i>	Productores de ácido gamma-aminobutírico (GABA). Regula la excitabilidad cortical y la excitación-inhibición neural	(6, 7)
	Verrucomicrobia, Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria	Desconocido	(7, 9)
Enfermedad de Parkinson	<i>Pseudomonas sp.</i> , Enterobacteriaceae (<i>E. coli</i>)	Fap, induce cambio α -syn Curli, permite la agregación de α -syn	(7, 8)
	<i>Roseburia sp.</i> , <i>Faecalibacterium sp.</i> Prevotellaceae	Producen ácido graso de cadena corta.	(7, 11)
	<i>Clostridium coccooides</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , Lactobacillaceae, Enterococcaceae	Desconocido	(7)
Esclerosis Múltiple	<i>Prevotella sp.</i> y <i>Clostridium sp.</i>	Disminución del nivel de secreción de ácido graso de cadena corta	(7, 13)
	Euryachaeota, Akkermansiaceae	Desconocido	(7)

**La conexión oculta entre el intestino y el cerebro: cómo la microbiota intestinal puede influir en las enfermedades neurodegenerativas****¿CÓMO SE ESTÁ ESTUDIANDO EL EJE MICROBIOTA – INTESTINO - CEREBRO**

En la actualidad se conocen herramientas y modelos de animales utilizados por la comunidad de científicos para comprender la relación entre el huésped y su microbiota (Figura 1). Tenemos a los animales libres de gérmenes (*Germ – Free*), especialmente ratones, se caracterizan por carecer de la exposición a microorganismos desde el nacimiento debido a que se crían en un entorno estéril (14). Otra manera, es el trasplante de microbiota fecal, que se basa en la transferencia de microbiota intestinal de un individuo a otro mediante la administración oral de material fecal en roedores o colonoscopia en humanos. Los prebióticos son compuestos dietéticos no digeribles que permiten el crecimiento de microorganismos intestinales y en la mayoría de los estudios ha se observado la influencia de estos con la fisiología cerebral. En comparación a los prebióticos, los probióticos son más estudiados y se caracterizan por contener especies de microorganismos vivos que, al ser ingeridas en cantidades adecuadas, brindan efectos beneficiosos al huésped (14, 15).

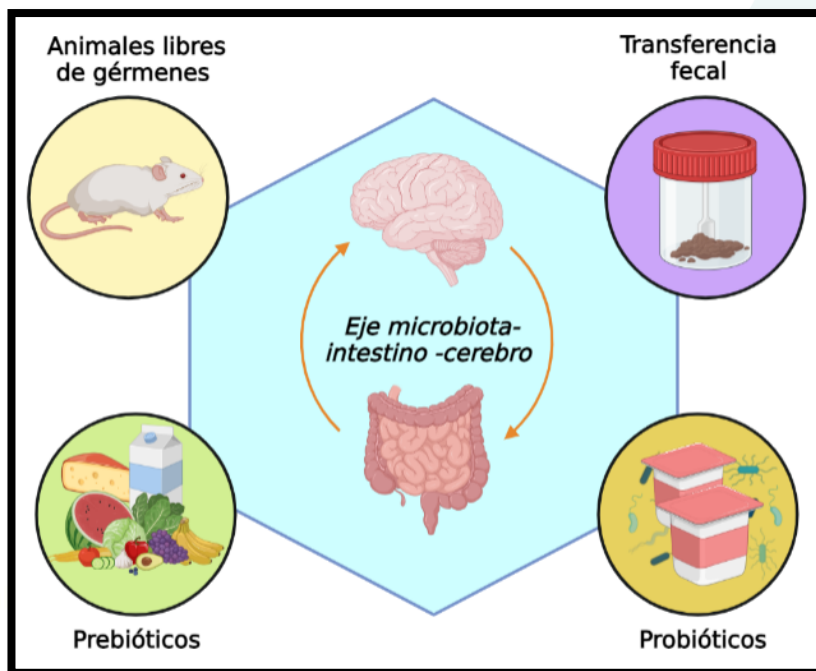


Figura 1. Métodos para estudiar el microbiota intestinal. Imagen realizada en

<https://www.biorender.com/>



La conexión oculta entre el intestino y el cerebro: cómo la microbiota intestinal puede influir en las enfermedades neurodegenerativas

REFERENCIAS

1. Gómez, M., Ramón. J. L., Pérez L., & Blanco, J. R. (2019). The microbiota-gut-brain axis and its great projections. *Revista de neurología.*, 68 (03):111-117. <https://neurologia.com/articulo/2018223>
2. Socała, K., Doboszevska, U., Szopa, A., Serefko, A., Włodarczyk, M., Zielińska, A., Poleszak, E., Fichna, J., & Wlaź, P. (2021). The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacological Research: The Official Journal of the Italian Pharmacological Society*, 172(105840), 105840. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105840>
3. El-Sayed, A., Aleya, L., & Kamel, M. (2021). Microbiota's role in health and diseases. *Environmental Science and Pollution Research International*, 28(28), 36967–36983. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-14593-z>
4. Alarcón, T., D'Auria, G., Delgado, S., Del Campo, R. y Ferrer, M. (2016). Procedimientos en Microbiología Clínica. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia59mod.pdf>
5. Chakrabarti, A., Geurts, L., Hoyles, L., Iozzo, P., Kraneveld, A. D., La Fata, G., Miani, M., Patterson, E., Pot, B., Shortt, C., & Vauzour, D. (2022). The microbiota-gut-brain axis: pathways to better brain health. Perspectives on what we know, what we need to investigate and how to put knowledge into practice. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 79(2), 80. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-04060-w>
6. Megur, A., Baltriukienė, D., Bukelskienė, V., & Burokas, A. (2020). The Microbiota-Gut-Brain Axis and Alzheimer's Disease: Neuroinflammation Is to Blame?. *Nutrients*, 13(1): 37. <https://doi.org/10.3390/nu13010037>
7. Zhang, H., Chen, Y., Wang, Z., Xie, G., Liu, M., Yuan, B., Chai, H., Wang, W., & Cheng, P. (2022). Implications of Gut Microbiota in Neurodegenerative Diseases. 2022. *Frontiers in immunology*, 13, 785644. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.785644>
8. Wang, Y., Zhang, Z., Li, B., He, B., Li, L., Nice, E. C., Zhang, W., Xu, J. (2022). New Insights into the Gut Microbiota in Neurodegenerative Diseases from the Perspective of Redox Homeostasis. *Antioxidants*, 11(11): 2287. <https://doi.org/10.3390/antiox11112287>
9. Shabbir, U., Arshad, M. S., Sameen, A., & Oh, D. H. (2021). Crosstalk between Gut and Brain in Alzheimer's Disease: The Role of Gut Microbiota Modulation Strategies. *Nutrients*, 13(2), 690. <https://doi.org/10.3390/nu13020690>



La conexión oculta entre el intestino y el cerebro: cómo la microbiota intestinal puede influir en las enfermedades neurodegenerativas

REFERENCIAS

10. Angelucci, F., Cechova, K., Amlerova, J., & Hort, J. (2019). Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *Journal of neuroinflammation*, 16(1):108. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1494-4>
11. Mulak, A., & Bonaz, B. (2015). Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World journal of gastroenterology*, 21(37): 10609–10620. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i37.10609>
12. Thirion, F., Sellebjerg, F., Fan, Y., Lyu, L., Hansen, TH., Pons, N., Levenez, F., Quinquis, B., Stankevic, E., Søndergaard, H. B., Dantoft, T. M., Poulsen, C. S., Forslund, S. K., Vestergaard, H., Hansen, T., Brix, S., Oturai, A., Sørensen, P. S., Ehrlich, S. D., & Pedersen, O. (2023). The gut microbiota in multiple sclerosis varies with disease activity. *Genome medicine*, 15(1): 1. <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01148-1>
13. Preiningerova, J. L., Jiraskova Zakostelska, Z., Srinivasan, A., Ticha, V., Kovarova, I., Kleinova, P., Tlaskalova-Hogenova, H., & Kubala Havrdova, E. (2022). Multiple Sclerosis and Microbiome. *Biomolecules*, 12(3): 433. <https://doi.org/10.3390/biom12030433>
14. 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., et al. (2019). The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological reviews*, 99(4):1877–2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
15. Doifode, T., Giridharan, V. V., Generoso, J. S., Bhatti, G., Collodel, A., Schulz, P. E., Forlenza, O. V., & Barichello, T. (2021). The impact of the microbiota-gut-brain axis on Alzheimer's disease pathophysiology. *Pharmacological research*, 164:105314. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105314>

Cita este artículo como: Rodas-Vargas, T. y Vilchez, W. 2023. La conexión oculta entre el intestino y el cerebro: cómo la microbiota intestinal puede influir en las enfermedades neurodegenerativas. *Revista Peruana de Divulgación Científica en Genética y Biología Molecular* [en línea]. Lima: Editorial IGBM, 2023(1): 60–67. ISSN: 2415–234X.

Disponible en: <http://igbmgenetica.com/revista-rdgbm/>