



Universidad de Valladolid

INFLUENCIAS DE LA
MICROBIOTA EN EL EJE
INTESTINO-CEREBRO Y EL
DESARROLLO DE
ENFERMEDADES

TRABAJO FIN DE GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

AUTORA: IRENE SACRISTÁN OLIVERI

TUTORA: ANA OBESO CÁCERES

CURSO 2020/2021

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 El eje intestino-cerebro	1
1.2 Microbiota, definición y funciones principales	3
1.2.1 Adquisición y desarrollo de la microbiota a lo largo de la vida	4
1.3 Vías de comunicación del eje intestino-microbiota-cerebro	6
1.3.1 Hormonas y neurotransmisores	6
1.3.2 AGCC	7
1.3.3 Interacciones con el sistema inmune	7
1.4 Eje intestino-cerebro y microbiota en la enfermedad	8
1.5 Justificación	8
1.6 Objetivos	9
2. MÉTODOS	10
3. RESULTADOS	11
4. DISCUSIÓN	13
5.1. Patologías del SNC	13
5.1.1. Depresión	13
5.1.2. Enfermedad de Alzheimer	14
5.1.3. Enfermedad de Parkinson	15
5.1.4. Trastorno del Espectro Autista	16
5.1.5. Esclerosis múltiple	17
5.2. Patologías del aparato digestivo	19
5.2.1 Síndrome del Intestino Irritable	19
5.2.2 Enfermedad Inflamatoria Intestinal	20
5.3. Obesidad	21
5. CONCLUSIONES	23
6. REFERENCIAS	24

GLOSARIO DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

5-HT: Serotonina

AGCC: Ácidos grasos de cadena corta

AhR: Receptor de hidrocarburo

AMPK: Proteína quinasa activada por AMP

ANGPTL-4: proteína similar a la angiopoyetina 4

A β : Amiloide- β

BHE: Barrera hematoencefálica

CCK: Colecistoquinina

CD: Célula dendrítica

CE: Célula endotelial

CU: Colitis ulcerosa

DM2: Diabetes Mellitus tipo II

EA: Enfermedad de Alzheimer

EC: Enfermedad de Crohn

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

EM: Esclerosis múltiple

EP: Enfermedad de Parkinson

GABA: Ácido gamma-aminobutírico

Gamma PGA: Ácido polil-gamma-glutámico

GLP-1: Péptido similar al glucagón

GPRs: Receptores acoplados a proteína G

HCO: Hidratos de Carbono

HDACs: Histona-desacetilasa

IL-10: Interleuquina 10

IL-12p70: Interleuquina 12p70

IL-15: Interleuquina 15

IL-17A: Interleuquina 17A

IL-1RA: Agonista del receptor para IL-1

IL-1 α : Interleuquina 1 α

IL-1 β : Interleuquina 1 β

IL-5: Interleuquina 5

IL-6: Interleuquina 6

IL-7: Interleuquina 7

IL-9: Interleuquina 9

IP10: Proteína 10 inducible por interferón gamma

LPS: Lipopolisacárido

MIA: Maternal immune activation

MIP-1 α : Proteína inflamatoria de macrófagos 1 α

MIP-1 β : Proteína inflamatoria de macrófagos 1 β

NF- κ : Factor nuclear kappa

NOD2: Dominio de oligomerización por unión de nucleótidos que contiene la proteína 2

NPY: Neuropeptido Y

NT: Neurotransmisor

OXM: Oxintomodulina

PP: Polipéptido pancreático

PYY: Péptido tirosina-tirosina

ROS: Especies reactivas del oxígeno

SII: Síndrome del intestino irritable

SNA: Sistema Nervioso Autónomo

SNC: Sistema Nervioso Central

SNE: Sistema Nervioso entérico

TCAs: Trastornos de la conducta alimentaria

TDM: Trastorno depresivo mayor

TEA: Trastorno del espectro autista

Th: Célula T helper

TLRs: Receptores Tipo Toll

TNF- α : Factor de necrosis tumoral α

Treg: Célula T reguladora

UFC: Unidad formadora de colonias

VEGF: Factor de crecimiento vascular

RESUMEN - ABSTRACT

Resumen: Intestino y cerebro se encuentran en constante comunicación dependiente de diferentes vías como son la señalización endocrina, nerviosa e inmune, de este diálogo también es partícipe la microbiota intestinal. Los microorganismos que habitan nuestro intestino conviven de forma simbiótica con el huésped y promueven un buen estado de salud. La composición de la microbiota intestinal se ve definida por multitud de factores, entre ellos la dieta, el consumo de antibióticos, procesos de infección, estrés, la propia genética, etc. El equilibrio entre las diferentes especies bacterianas asegura la homeostasis corporal ya que algunas bacterias participan en vías metabólicas concretas, otras aseguran un aporte vitamínico suficiente, producen AGCC relacionados con la salud, estimulan el sistema inmunitario, son capaces de metabolizar sustancias no digeribles por el huésped y previenen de la colonización por patógenos. Del mismo modo, los estados de disbiosis pueden afectar al correcto funcionamiento del organismo y se asocian al desarrollo de patologías que no solo afectan al intestino sino que también alteran la regulación de los procesos inflamatorios por parte del sistema inmunológico y el correcto funcionamiento del sistema nervioso, entre otros efectos. Ejemplos de cómo las alteraciones en la microbiota afectan el bienestar son trastornos como la depresión, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, el trastorno del espectro autista, la esclerosis múltiple, la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome del intestino irritable y la obesidad. Aún queda mucho por descubrir acerca de cuáles son los mecanismos concretos mediante los cuales la microbiota es partícipe de este eje y del desarrollo de enfermedades, pero la evidencia actual nos da pistas bastante claras de cómo pueden darse estos efectos.

Palabras clave: Microbiota intestinal, eje intestino-cerebro, disbiosis, salud, enfermedad.

Abstract: Gut and brain are in constant communication depending on different pathways such as endocrine, nervous and immune signaling, the gut microbiota is also involved in this dialogue. The microorganisms that live in our gut coexist symbiotically with the host and promote a good state of health. The composition of the gut microbiota is defined by many factors, including diet, antibiotic consumption, infection processes, stress, genetics, etc. The balance between the different bacterial species ensures body homeostasis as some bacteria participate in specific metabolic pathways, others ensure a sufficient vitamin supply, produce health-related SCFA, stimulate the immune system, are able to metabolize substances not digestible by the host and prevent colonization by pathogens. Similarly, states of dysbiosis can affect the proper functioning of the body and are associated with the development of pathologies that not only affect the gut but also disrupt the regulation of inflammatory processes by the immune system and the proper functioning of the nervous system, among other effects. Examples of how disturbances in the microbiota affect well-being include disorders such as depression, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, autism spectrum disorder, multiple sclerosis, inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome and obesity. Much remains to be discovered about the specific mechanisms by which the microbiota plays a role in this axis and in the development of disease, but current evidence gives us fairly clear clues as to how these effects may occur.

Key words: Gut microbiota, gut-brain axis, dysbiosis, health, disease.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EL EJE INTESTINO-CEREBRO

Se conoce el eje intestino-cerebro como la comunicación bidireccional y dinámica que se establece entre el intestino y el cerebro. En este eje la comunicación se produce a través de 3 vías principales que incluyen mecanismos de señalización nerviosos, endocrinos e inmunitarios. El intercambio de información se produce tanto por vía nerviosa mediante neurotransmisores (NT) como por vía sanguínea (hormonas, citoquinas, metabolitos...) siendo partícipes el sistema nervioso central (SNC), el sistema nervioso autónomo (SNA), el sistema nervioso entérico (SNE), los sistemas neuroendocrino y neuroinmunitario, y la microbiota, de la cual hablaremos más adelante en profundidad.

El SNE es considerado nuestro “segundo cerebro”; el intestino contiene alrededor de 100 millones de neuronas siendo el mayor conjunto de neuronas fuera del cerebro. Esta parte del sistema nervioso se encarga del control del aparato digestivo (motilidad, secreción mucosa, flujo sanguíneo), las neuronas del SNE se conectan con el SNC a través del nervio vago. La comunicación se produce gracias a neuronas sensitivas que recogen información en el intestino para enviarla al SNC y neuronas eferentes motoras que envían la información al intestino. [1]

Un pilar importante para entender por qué existen estas diferentes vías de comunicación con el cerebro es el concepto de barrera hematoencefálica (BHE). Esta barrera está compuesta por vasos sanguíneos que permiten el paso de sustancias hacia el SNC de manera muy selectiva para mantener una correcta homeostasis garantizando el correcto funcionamiento neural. Las propiedades de esta barrera se deben a su arquitectura y a las células que la conforman, siendo las más importantes las células endoteliales (CE) que son células que forman el recubrimiento interno o luminal de las paredes de los vasos sanguíneos. Las CE del SNC se diferencian de las de otros tejidos por su capacidad para regular de forma muy selectiva el movimiento de iones, moléculas y células entre la sangre y el cerebro. Por un lado, estas CE limitan el transporte paracelular de sustancias debido a que se mantienen unidas por las denominadas “tight junctions” o uniones estrechas. Por otro lado, limitan el transporte transcelular de sustancias debido a sus bajas tasas de transcitosis. En estas células se expresan transportadores específicos que permiten un paso selectivo de sustancias, por ejemplo permitiendo el paso de nutrientes muy específicos hacia el SNC y la eliminación de productos de desecho del cerebro hacia la sangre. Con el fin de asegurar el aporte de energía para el funcionamiento de estos transportadores, las CE del SNC tienen más mitocondrias que otras CE. Para limitar el paso de células inmunitarias hacia el SNC, las CE expresan muy pocas moléculas de adhesión de leucocitos. El conjunto de todas estas propiedades permite el mantenimiento de la homeostasis cerebral en situación de salud. [2]

Teniendo en cuenta que no todas las sustancias que desencadenan una respuesta cerebral tienen la capacidad de atravesar la BHE, existen diferentes mecanismos de comunicación entre el intestino y el cerebro:

- **Nervio vago:** Supone la principal vía de intercambio de información entre intestino y cerebro. Ciertas sustancias que no son capaces de atravesar la BHE, para alcanzar el sistema nervioso, estimulan neuronas sensitivas del SNE (ramas aferentes) que conectan con el

nervio vago y envían la información finalmente al SNC. Además de controlar la frecuencia cardíaca, la motilidad intestinal y la función de otros órganos, el nervio vago puede transmitir señales inmunitarias periféricas al SNC y promover una respuesta antiinflamatoria. Las hormonas intestinales implicadas en el control de la ingesta, las cuales modulan la homeostasis energética, son partícipes de esta vía. Entre ellas se incluye la grelina como única molécula orexígena (promueve la ingesta) y al péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), la oxintomodulina (OXM), el péptido tirosina-tirosina (PYY), el polipéptido pancreático (PP) y la colecistoquinina (CCK) como moléculas anorexígenas. Algunas de ellas, como es el caso de la grelina y la CCK también son capaces de atravesar la BHE. [3]

- **Sistema circulatorio:** En esta vía se incluyen neurohormonas intestinales como la serotonina (5-HT), las catecolaminas, la dopamina o el ácido gamma-aminobutírico (GABA) así como algunas implicadas en el control de la ingesta como mencionamos anteriormente. En cuanto al GABA, existen ciertas discrepancias entre autores con respecto a la existencia de un transportador específico en la BHE.

También en esta vía participan los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y el cortisol (partícipe del eje hipotalámico-pituitario-adrenal), pero debido a la relevancia de la microbiota en la producción de estas sustancias hablaremos de ello más adelante.

- **Sistema inmune:** Algunas células del sistema inmune como los macrófagos, neutrófilos y células dendríticas (CD) (sistema inmune innato) son capaces de producir citoquinas, las cuales intervienen en la inflamación y actúan sobre el sistema mientérico. Estas son capaces de atravesar el BHE teniendo efecto directo sobre el SNC. En el cerebro, las citoquinas actúan sobre la microglía alterando su función. [4]

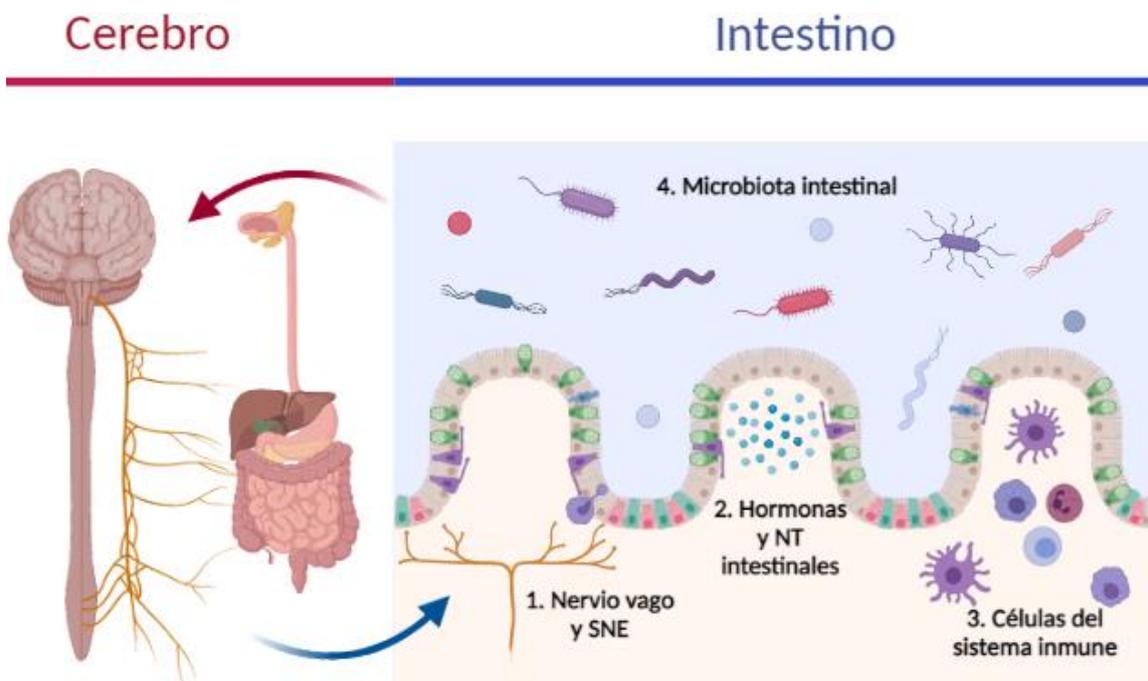


Fig. 1: Vías de comunicación del eje microbiota-intestino-cerebro. Son partícipes el nervio vago y el SNE, las neurohormonas producidas en el intestino, las células del sistema inmune (regulación de procesos inflamatorios) y la microbiota intestinal junto con los metabolitos microbianos (incluye también hormonas). Fuente: Creado con BioRender.com

1.2. MICROBIOTA, DEFINICIÓN Y FUNCIONES PRINCIPALES

La microbiota es el conjunto de microorganismos que habitan nuestra piel y mucosas manteniendo una relación de simbiosis con el huésped en la que ambas partes se benefician (en condiciones de salud). El término microbioma incluye además de los microorganismos (bacterias, arqueas, eucariotes y virus) y su hábitat, sus genes (su capacidad para sintetizar proteínas). [5]

El conjunto de microorganismos mayoritario en el organismo lo conforma la denominada microbiota intestinal o flora intestinal. A lo largo del intestino la concentración de bacterias va variando según las condiciones de pH, esta concentración se mide en unidades formadoras de colonia (UFC). Podemos encontrar desde 10^4 UFC/ml de contenido en el duodeno proximal hasta 10^7 UFC/ml de contenido en el íleon terminal. La población en el colon es mucho mayor, llegando a encontrarse hasta 10^{11} o 10^{12} UFC/ml de contenido. La microbiota que habita el colon conforma más del 95% de la microbiota total del anfitrión. Se ha estimado que el total del material genético del microbioma es 100 veces superior al del genoma humano, de manera que paradójicamente el contenido genético de los microorganismos que habitan en el ser humano es significativamente mayor al de los humanos que los albergan. [6, 7]

Distinguimos tres funciones principales de la microbiota intestinal, en las cuales se incluyen funciones nutricionales y metabólicas, funciones de protección y funciones tróficas.

Dentro de los aspectos de nutrición y metabolismo, la microbiota intestinal se encarga de la fermentación de sustratos no digeridos y del moco endógeno, la recuperación de energía metabólica (producción de AGCC como el ácido acético y propiónico que intervienen en la regulación del metabolismo hepático de la glucosa y la respuesta insulínica posprandial), producción de vitaminas (vitaminas del grupo B y vitamina K) y absorción de iones (calcio, hierro y magnesio). Estas implicaciones demuestran que el mantenimiento de una microbiota saludable puede prevenir ciertos déficits nutricionales. Además, los AGCC funcionan como fuente de energía para algunas células siendo el acetato destinado a los miocitos, el butirato para los enterocitos y el propionato para los hepatocitos. [8]

En cuanto a su función protectora, la instauración de bacterias benignas en el intestino previene la invasión de microorganismos patógenos y su proliferación. Esto se conoce como “efecto barrera” y consiste en el agotamiento de los recursos por parte de la microbiota, evitando así su uso por parte de especies patógenas. Además, las bacterias que habitan nuestro intestino son capaces de producir bacteriocinas, que tienen un efecto antimicrobiano inhibiendo el crecimiento de otras bacterias. [8]

La microbiota también participa en la proliferación y diferenciación del epitelio intestinal. Se ha descrito que el colonocito tiene preferencia por el butirato (un AGCC producido por la microbiota intestinal) como fuente de energía para su maduración. Además influye en el desarrollo del sistema inmune; de media en un adulto sano, el 80-85% de las células del sistema inmune se localizan en el intestino. La mucosa intestinal es vía de entrada de muchos antígenos y es bien conocido que los antígenos presentados por vía digestiva inducen una respuesta de tolerancia frente a los presentados por otras vías. Está comprobado que aquellos mamíferos criados en condiciones asépticas y los animales “germ-free” (ausentes de microbiota intestinal) no desarrollan su sistema inmune con normalidad [6].

Se conoce que a pesar de la gran biodiversidad que existe en la microbiota intestinal, hay tres filos bacterianos que predominan sobre el resto:

- *Firmicutes* (Abundancia relativa = 65%)
- *Bacteroidetes* (Abundancia relativa = 23%)
- *Actinobacteria* (Abundancia relativa = 5%)

Existe gran variabilidad interindividual en cuando a la composición de la microbiota, pero sí es cierto que los individuos sanos comparten un núcleo de grupos bacterianos (se cree que un tercio de la microbiota es común a toda la población sana). A parte de ese perfil microbiano común, la composición de cada microbiota intestinal es única para cada individuo y varía en función de factores endógenos y exógenos siendo algunos de ellos modificables a lo largo de la vida. Dentro de estos factores se incluyen la dieta (desde la variedad de alimentos hasta la forma de cocinarlos), los fármacos (especialmente antibióticos), el entorno (contaminación y exposición a tóxicos), estilo de vida (actividad física, estrés) y las fluctuaciones en nuestro peso. Pero, también hay factores que definen la microbiota que no son modificables: genética, rasgos anatómicos, edad gestacional, modo de nacimiento y la edad. Cuando este equilibrio entre las diferentes especies que conforman la microbiota intestinal se ve alterado hablamos de disbiosis o disbacteriosis. Esto puede producirse por alteraciones en el número de bacterias como ocurre por ejemplo en el sobrecrecimiento bacteriano, siendo especialmente perjudicial para la salud cuando disminuyen las bacterias “beneficiosas” y se multiplican aquellas patógenas. También puede darse disbiosis por alteraciones en la diversidad bacteriana que si se cronifican pueden dar lugar a problemas de salud. [8, 9]

1.2.1. ADQUISICIÓN Y DESARROLLO DE LA MICROBIOTA A LO LARGO DE LA VIDA

La adquisición de nuestra microbiota comienza antes del nacimiento, en el útero materno. Las primeras bacterias que entran en contacto con nuestro organismo inmaduro lo hacen a través de la barrera placentaria. El tracto intestinal del feto es colonizado por las primeras bacterias a través del líquido amniótico que ingiere. [10]

Posteriormente un factor importante en la adquisición de microbiota en los primeros momentos de la vida viene regido según el tipo de parto. Un bebé nacido por parto vaginal adquiere bacterias similares a las de la microbiota vaginal y fecal de su madre, poco diversificadas y vinculadas esencialmente a su alimentación. Sin embargo cuando el niño nace por cesárea, primero está expuesto a la microbiota cutánea y al entorno hospitalario. Tras el nacimiento, el perfil de la microbiota intestinal del recién nacido viene definido de forma transitoria por *Enterobacteriaceae* y *Staphylococcus*.

Más adelante, el modo de alimentación (lactancia materna o fórmulas infantiles) tendrá un impacto primordial en la composición de la microbiota del bebé. La microbiota del recién nacido generalmente es rica en microorganismos capaces de metabolizar lactato ya que su dieta consta exclusivamente de leche los primeros meses de vida, por lo tanto predominan *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* hasta la introducción de alimentos sólidos (a partir de los 4-6 meses). La leche materna contiene una gran variedad de carbohidratos complejos (llamados oligosacáridos de la leche materna), que no pueden ser digeridos completamente por los bebés y que por lo tanto alcanzan el colon. Su acción prebiótica tendrá un impacto en la composición de las bacterias en el intestino del recién nacido, probablemente serán fermentados por *Bifidobacterium* para

producir AGCC. Algunos estudios describen la presencia de bacterias vivas en la leche materna (principalmente bacterias ácido-lácticas), que sumadas a aquellas presentes en la piel y en el pecho de la madre pueden tener efecto en la adquisición de la microbiota del bebé. En cuanto a las leches de fórmula, a pesar de que la industria mejore sus cualidades, siguen sin ofrecer todos los beneficios de la leche materna. Es cierto que ciertas fórmulas incluyen oligosacáridos para promover una microbiota rica en *Bifidobacterium*, pero los bebés alimentados con fórmula siguen presentando una microbiota diferente a la de aquellos que consumen leche materna. Esta diferencia se aprecia en una mayor presentación de organismos anaerobios como *Bacteroides* y *Clostridium*. Debido a motivos éticos de la investigación clínica no hay información acerca de los efectos de la lactancia materna en comparación con la leche de fórmula sobre la microbiota del bebé más allá de la microbiota fecal. Consecuentemente no se pueden extrapolar datos a efectos que pueda tener la microbiota en la modulación de la fisiología y el sistema inmune sólo en base al tipo de lactancia.

La transición de la lactancia a los alimentos sólidos ricos en proteínas y fibra conlleva un aumento de la diversidad bacteriana intestinal. Aumenta la presencia de bacterias capaces de metabolizar hidratos de carbono (HCO) que resisten el paso por el estómago y el intestino. Esta es la primera evidencia en el transcurso de la vida que demuestra cómo la dieta es un factor clave en la modificación de la microbiota intestinal que pasa de ser mayoritariamente compuesta por *Bifidobacterium* a un aumento de la presencia de *Bacteroides* y *Firmicutes*. [10]

Algunos investigadores consideran que entre los dos y los tres años de edad, la microbiota intestinal de un niño se asemeja a la de un adulto y se mantendrá estable en el transcurso de su vida [11]. Pero, estudios recientes verifican que las modificaciones en la composición de la microbiota intestinal continúan a lo largo de la vida (comparación de microbiota adolescente vs microbiota adulta). A partir de la infancia, la dieta y el estilo de vida (tóxicos, infecciones, consumo de antibióticos, etc.) tendrán un gran impacto sobre el perfil microbiano del individuo. Una dieta más tradicional, como es la dieta mediterránea, rica en fibra y carbohidratos complejos, está asociada a una mayor presencia de *Prevotella*, patrón que se repite en el caso de dietas vegetarianas. Por otro lado, una dieta más occidental (rica en grasas, azúcares sencillos y proteína de origen animal) producirá un aumento de *Bacteroides*. En ambos casos se mantendrá la presencia de *Firmicutes*. [12]

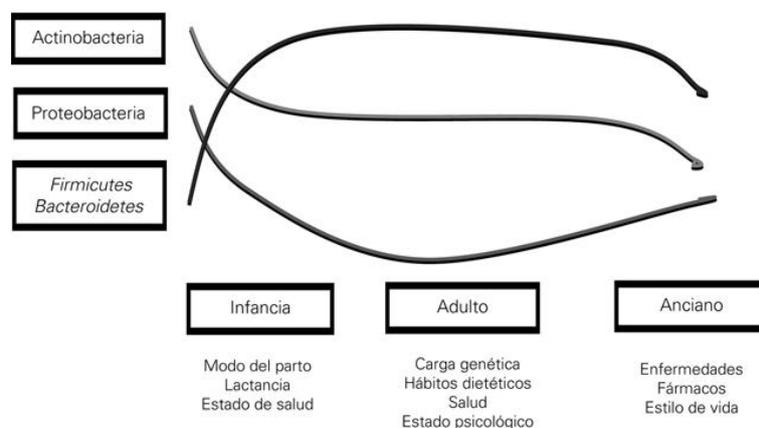


Fig. 2: La composición de la microbiota intestinal varía con el transcurso de las diferentes etapas de la vida, habiendo en cada una de ellas una serie de factores determinantes. Se comprueba de esta manera que la microbiota se encuentra en constante cambio y que su composición no queda establecida en la etapa adulta, pudiendo ocurrir eventos que produzcan disbiosis. Fuente: [4]

Un factor que no se suele tener en cuenta a la hora de hablar de la biodiversidad del microbioma de un individuo es la zona geográfica en la que reside. Varios estudios han realizado comparaciones entre la población de países de distinto nivel de desarrollo, así como comparaciones entre zonas urbanas y zonas rurales. Se concluye que existe una asociación entre el perfil de la microbiota del individuo y el lugar donde vive, mayormente influenciada por el estilo de vida y la dieta. El nivel de desarrollo del país determina la accesibilidad a cierto tipo de alimentos, por ejemplo en los países primermundistas se tiene una tendencia a lo que conocemos como “dieta occidental” (rica en grasas y azúcares) puesto que los productos ultraprocesados son más accesibles que en otras zonas. El estilo de vida también difiere entre zonas urbanas y rurales, habiendo una mayor exposición a contaminantes y al estrés en la ciudad en comparación con la vida rural o campestre. Se ha documentado una diferencia en cuanto a las bacterias predominantes en el intestino de las diferentes poblaciones, siendo *Prevotella* mayoritaria en los países en vías de desarrollo y las zonas rurales, frente a un aumento de *Bacteroides* en los países desarrollados y las zonas urbanas. [13, 14]

1.3. VÍAS DE COMUNICACIÓN DEL EJE INTESTINO-MICROBIOTA-CEREBRO

Como se ha señalado con anterioridad, la microbiota tiene un papel clave en el eje intestino-cerebro y en el mantenimiento de la homeostasis y es por ello que algunos autores referencian este eje como el eje intestino-microbiota-cerebro. Ya sea mediante la estimulación de las vías aferentes del nervio vago, a través de la producción de metabolitos (neurotransmisores, hormonas, AGCC) o mediante interacciones con el sistema inmune, la microbiota es capaz de modular la actividad cerebral. Del mismo modo, desde el SNC se emiten señales que repercuten sobre la microbiota [4]. A continuación se describen las principales formas en las que la microbiota participa en este eje.

1.3.1. NEUROTRANSMISORES Y HORMONAS

La microbiota puede producir o contribuir a la producción de moléculas neuroactivas como el GABA, los metabolitos del triptófano, 5-HT, norepinefrina y dopamina. La respuesta que se pueda producir en el huésped viene definida por la cantidad sintetizada de la molécula en cuestión (en el caso de la dopamina y norepinefrina es una cantidad suficiente para afectar a la neurofisiología del huésped) [15].

El triptófano es un aminoácido esencial y es precursor de la serotonina. La microbiota metaboliza el triptófano de la dieta y lo transforma en una molécula denominada 3-indol acético gracias a las enzimas involucradas en la vía de la indol-3-acetamida. Los compuestos del indol son capaces de activar el receptor AhR (aryl hydrocarbon receptor) y tener efecto sobre el ciclo celular, la mucosa intestinal y el sistema inmune. Algunas especies concretas de *Lactobacillus* producen estos compuestos interviniendo así sobre el sistema inmune.

Algunos estudios apuntan a que el 90% de la serotonina que se precisa para regular el estado de ánimo, comportamiento, sueño y otras funciones del SNC es producida en el intestino. La 5-HT es liberada por las células enterocromafines hacia el lumen intestinal pudiendo producir efectos sobre las bacterias allí presentes. Este efecto se ha podido observar en modelos de depresión

(con una microbiota específica) en los que la fluoxetina (un antidepresivo) impide la reabsorción de 5-HT y aumenta la neurotransmisión serotoninérgica.

En cuanto a la producción de hormonas, la microbiota puede regular la liberación de cortisol (comúnmente conocida como hormona del estrés) a través del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, así como los niveles sanguíneos de cortisol (o bien la exposición a situaciones de estrés) pueden también alterar el perfil de la microbiota, comprobándose el sentido bidireccional de la comunicación.

Más allá de la producción bacteriana de hormonas intestinales, la microbiota puede estimular la producción de las mismas a través de sus metabolitos y componentes. Por ejemplo, el lipopolisacárido (LPS) presente en las bacterias es capaz de unirse a receptores tipo Toll-4 en las células L promoviendo la secreción de GLP-1 (en ratones) y promueve la liberación de CCK (in vitro). Los AGCC también estimulan la secreción de GLP-1. [16]

1.3.2. Ácidos Grasos de Cadena Corta

Una de las funciones más conocidas de la microbiota consiste en la hidrólisis de polisacáridos con producción de AGCC, como por ejemplo el propionato, el butirato y el acetato. El tipo de fibra y su estructura química define qué AGCC producirá su fermentación, en el caso de la inulina se produce propionato y en el caso del almidón resistente será butirato. Las bacterias del filo *Bacteroidetes* generan gran cantidad de propionato, mientras que aquellas pertenecientes al filo de *Firmicutes* secretan altos niveles de butirato. Estas moléculas sí pueden atravesar la BHE pudiendo intervenir en la producción de péptidos anorexígenos (producen el cese de la ingesta) así como regular los niveles de GABA, glutamato o glutamina. Además, los AGCC también ayudan a mantener el buen estado de la BHE [17, 18].

Los AGCC tienen influencia sobre las células enteroendocrinas y el sistema inmune de la mucosa intestinal activando la producción de otros péptidos como pueden ser las hormonas intestinales pudiendo influir en la regulación de la ingesta. Ha sido demostrado que el acetato producido por la microbiota podría estimular la secreción de ghrelina y consecuentemente aumentar el apetito.

Otros efectos de los AGCC están relacionados con efectos sobre el metabolismo, como por ejemplo la homeostasis de la glucosa.

1.3.3. Interacciones con el sistema inmune

El LPS presente en la membrana de las bacterias gramnegativas que conforman la microbiota intestinal estimula el sistema inmune (particularmente células del sistema innato: macrófagos, neutrófilos y células dendríticas). Esta activación se traduce en un aumento de la producción de citoquinas inflamatorias que atraviesan la BHE: interleuquina-1 α (IL-1 α), interleuquina-1 β (IL-1 β), factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e interleuquina-6 (IL-6). Estas citoquinas son capaces de actuar sobre receptores neuronales alterando las señales del tubo digestivo al SNC. Asimismo, la microbiota puede favorecer la producción de citoquinas no inflamatorias [1].

Los AGCC funcionan como inhibidores de las histona desacetilasas (HDACs) y sirven como ligando para receptores acoplados a proteína G (GPRs). La inhibición de las HDACs induce una respuesta antiinflamatoria, los AGCC pueden reducir la producción de TNF- α en neutrófilos.

Además, induce efectos antiinflamatorios en macrófagos, CD y células T principalmente influenciando la diferenciación de células T reguladoras (Treg). Concretamente el butirato induce la secreción de interleuquina 10 (IL-10) en las CD y en macrófagos. Este tipo de respuesta se ha asociado a estados de ansiedad, depresión y problemas de memoria [18].

Como se mencionó antes, los metabolitos microbianos derivados del triptófano también tienen efecto sobre el sistema inmune. Concretamente promueven la diferenciación de las células T reguladoras. En líneas generales, los indoles pueden atravesar la BHE y suprimir la actividad proinflamatoria pudiendo tener estas sustancias un papel muy importante en ciertas enfermedades. Otro metabolito microbiano con implicaciones sobre el sistema inmune es el ácido poli-gamma-glutámico (gamma-PGA) derivado de *Bacillus*. Este ácido es capaz de estimular las células dendríticas con el fin de potenciar una respuesta tipo Th1. También promueve la diferenciación de células T reguladoras.

La microglía es una parte del sistema inmune que habita en el SNC, principalmente formada por macrófagos. A pesar de estar protegida por la BHE, la microglía se ve influenciada por factores producidos fuera del SNC como pueden ser metabolitos microbianos, especialmente aquellos derivados del triptófano que tienen la capacidad de atravesar esa barrera. El metabolismo del triptófano produce ácido quinolínico, un agonista del N-metil-D-aspartato implicado en enfermedades neurológicas. Estos metabolitos disminuyen la capacidad de la microglía para inducir respuestas proinflamatorias en astrocitos. [19]

1.4. EL EJE INTESTINO-CEREBRO Y LA MICROBIOTA EN LA ENFERMEDAD

Como hemos podido observar a lo largo del texto, el correcto funcionamiento de la microbiota está relacionado con un estado de salud. Cuando la microbiota se ve alterada por cualquiera de los factores ya mencionados, entramos en un estado de disbiosis. Estas alteraciones están presentes en multitud de enfermedades de carácter neurológico, de carácter intestinal o metabólico: Alzheimer, Parkinson, Autismo, Depresión, Esquizofrenia, Colitis Ulcerosa, Obesidad, Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), Trastornos de la conducta alimentaria (TCAs)... [20]. En los últimos años se ha ido dilucidando el papel de la microbiota en ciertos trastornos, mayoritariamente relacionados con la modulación del estado inflamatorio a través del sistema inmunitario y el sistema nervioso. La relación entre algunas de estas enfermedades y el estado de la microbiota intestinal será descrita más adelante.

1.5. JUSTIFICACIÓN

Debido al carácter novedoso del tema, es preciso realizar una revisión de la literatura actual. A pesar de que se habla de la importancia de la microbiota desde hace años, no se ha descubierto hasta hace poco la importancia de su papel en la comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro.

Al comprobarse que la microbiota participa en el mantenimiento de la homeostasis en el organismo, se abren las puertas a nuevas teorías enlazando la disbiosis con procesos patológicos. Toda esta información podría ser de gran utilidad de cara a ampliar los horizontes

en el abordaje de ciertas enfermedades a través de la modulación de la microbiota y del eje intestino-cerebro y podría motivar nuevas investigaciones de cara a hallar nuevas dianas farmacológicas con el fin de mejorar la calidad de vida de aquellos pacientes en los que la disbiosis empeora su patología.

1.6. OBJETIVO

El principal objetivo de este trabajo es poner en evidencia la importancia del papel de la microbiota en el eje intestino-cerebro y en el desarrollo de patologías.

De forma más concreta se definen los siguientes objetivos:

- Explicar cómo funciona el eje intestino-cerebro
- Definir las funciones de la microbiota en la comunicación bidireccional entre intestino y cerebro.
- Describir las vías mediante las cuales la microbiota puede colaborar a la patogenia de ciertos trastornos.
- Describir el papel de la microbiota en la mejora o el empeoramiento del paciente.

2. MÉTODOS

El presente trabajo consiste en una revisión de la bibliografía que trata el papel de la microbiota en el eje cerebro-intestino y sus efectos sobre la salud. La búsqueda bibliográfica se ha llevado a cabo a través del motor de búsqueda PubMed, el cuál es una base de datos de libre acceso. Además de utilizar este motor de búsqueda, se ha indagado de forma puntual en las referencias bibliográficas de los artículos consultados. Las palabras clave pensadas para esta búsqueda fueron "Gut microbiota brain crosstalk". De esta primera búsqueda se obtuvieron 151 resultados.

Los siguientes criterios de inclusión para acotar la búsqueda fueron aplicados en forma de filtros de búsqueda en el buscador de PubMed:

- Fecha de publicación: últimos 10 años (151 resultados, no se redujo)
- Acceso gratuito al texto completo (Se redujo de 151 resultados a 89 resultados)
- Tipo de estudio: Revisión o revisión sistemática (Se redujo de 89 resultados a 61 resultados)
- Especie de estudio: Humanos (Se redujo de 61 resultados a 30)

Una vez obtenidos esos 30 resultados se hizo una última criba a partir de la lectura del título y resumen de cada uno de ellos descartando aquellos que no trataran la microbiota como tema principal. Finalmente se hizo una selección de las patologías de las que había una información más rigurosa o varias revisiones al respecto incluyéndose las siguientes: depresión, enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), trastorno del espectro autista (TEA), esclerosis múltiple (EM), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), síndrome del intestino irritable (SII) y obesidad. Finalmente, tras esta acotación, se obtuvieron 17 resultados.

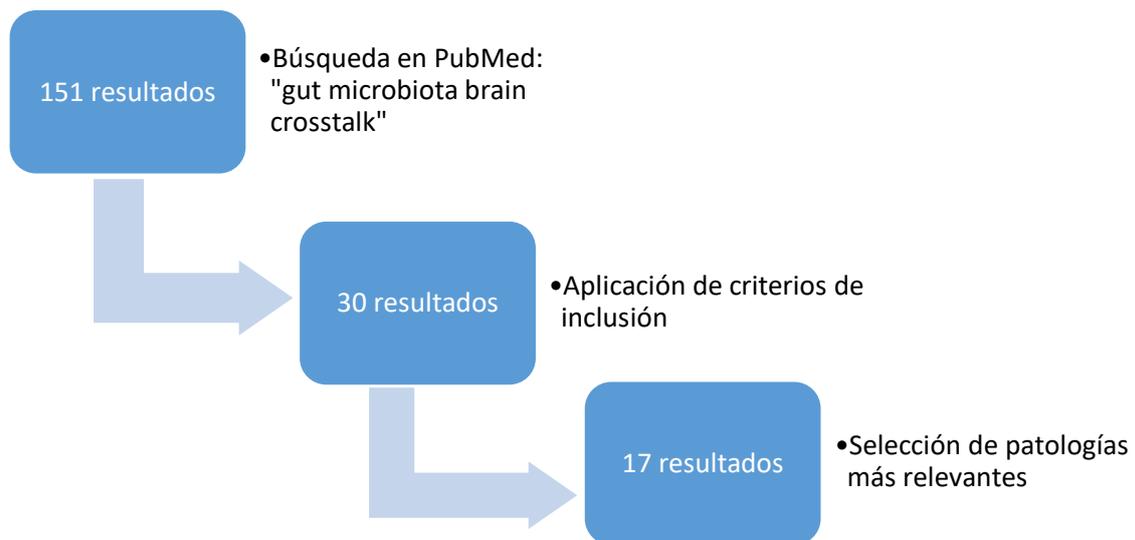


Fig. 3: Diagrama de flujo resumen del método de búsqueda

3. RESULTADOS

Para poder clasificar los resultados obtenidos de la búsqueda, se recogieron las variables “título”, “autor”, “revista” y “tema principal” de cada una de las referencias escogidas. En la siguiente tabla (Tabla 1) quedan recogidos los resultados de la búsqueda bibliográfica realizada.

Título	Autor/es	Revista	Tema de estudio
Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis.	Ma Q, et al.	Journal of Neuroinflammation	Eje intestino-cerebro y enfermedades neurológicas (EM, EP, EA y gliomas)
The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication.	Silva YP, et al.	Frontiers in Endocrinology	AGCC en el eje microbiota-intestino-cerebro y trastornos del SNC (TEA, trastornos del estado de ánimo, EA, EP, EM, trastornos metabólicos)
Gut hormones in microbiota-gut-brain cross-talk.	Sun LJ, et al.	Chinese Medical Journal.	Hormonas intestinales, trastornos intestinales y psiquiátricos (obesidad, ansiedad y depresión)
Microbiome-microglia connections via the gut-brain axis.	Abdel-Haq R, et al.	Journal of Experimental Medicine	Microbiota en el desarrollo y la función de la microglia en trastornos neurológicos
Can microbiology affect psychiatry? A link between gut microbiota and psychiatric disorders.	Gulas E, et al.	Psychiatria Polska	Microbiota y trastornos mentales
Gut-Brain Axis and Neurodegeneration: State-of-the-Art of Meta-Omics Sciences for Microbiota Characterization.	Tilocca B, et al.	International Journal of Molecular Sciences	Microbiota y enfermedades neurodegenerativas (EM, EA, EP)
Early nutrition and gut microbiome: interrelationship between bacterial metabolism, immune system, brain structure, and neurodevelopment.	Cerdó T, et al.	American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism	La nutrición como modulador del eje microbiota-intestino-cerebro en la prevención de trastornos metabólicos y neurológicos
Impacts of microbiome metabolites on immune regulation and autoimmunity.	Haase S, et al.	Immunology	Interacción microbiota-sistema inmune en la EM como enfermedad autoinmune mediada por células T

The Gut Microbiome in Adult and Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders.	Shin A, et al.	Clinical Gastroenterology and Hepatology	Microbiota en trastornos gastrointestinales
How the Interplay Between the Commensal Microbiota, Gut Barrier Integrity, and Mucosal Immunity Regulates Brain Autoimmunity.	Antonini M, et al.	Frontiers in Immunology	Interacción microbiota-sistema inmune en la configuración de la inmunidad cerebral.
Crosstalk between Gut and Brain in Alzheimer's Disease: The Role of Gut Microbiota Modulation Strategies.	Shabbir U, et al.	Nutrients	Disbiosis de la microbiota intestinal en EA y posibles estrategias terapéuticas para modularla.
Microbiota Signaling Pathways that Influence Neurologic Disease.	Cox LM, et al.	Neurotherapeutics	Papel del eje microbiota-cerebro en enfermedades neurológicas (ansiedad, depresión, autismo, EM, EP y EA)
The Gut-Brain Axis in the Neuropsychological Disease Model of Obesity: A Classical Movie Revised by the Emerging Director "Microbiome".	Niccolai E, et al.	Nutrients	Microbiota y obesidad como enfermedad neuropsicológica.
Crosstalk Between the Microbiome and Gestational Immunity in Autism-Related Disorders.	Paysour MJ, et al.	DNA and Cell Biology	Papel de la microbiota en el desarrollo de TEA
Association of Gut Hormones and Microbiota with Vascular Dysfunction in Obesity.	Rovella V, et al.	Nutrients	Microbiota y obesidad: disfunción vascular
Microbiome, Immunomodulation, and the Neuronal System.	Marietta E, et al.	Neurotherapeutics	Interferencias de la disbiosis en el sistema nervioso, intestino y sistema inmune
The Interplay between Immune System and Microbiota in Inflammatory Bowel Disease: A Narrative Review.	Aldars-García L, et al.	International Journal of Molecular Sciences	Enfermedad inflamatoria Intestinal como un modelo de disbiosis

Tabla 1. Exposición de los resultados de la búsqueda bibliográfica

4. DISCUSIÓN

Dado que este trabajo consiste en una revisión, se realizó una lectura crítica de los artículos obtenidos en la búsqueda bibliográfica.

Los resultados de esta búsqueda se encuentran agrupados en diferentes epígrafes puesto que tratan diferentes temas como muestra el siguiente esquema:

5.1. Patologías del SNC

- 5.1.6. Depresión
- 5.1.7. Enfermedad de Alzheimer
- 5.1.8. Enfermedad de Parkinson
- 5.1.9. Trastorno del Espectro Autista
- 5.1.10. Esclerosis múltiple

5.2. Patologías del aparato digestivo

- 5.2.3 Síndrome del Intestino Irritable
- 5.2.4 Enfermedad Inflamatoria Intestinal

5.3. Obesidad

5. 1. PATOLOGÍAS DEL SNC

Al intervenir en el eje intestino-cerebro, no es de extrañar que la microbiota juegue un papel en la regulación del estado de ánimo y la cognición. Se han relacionado ciertas patologías neurológicas con estados de disbiosis capaces de modular los niveles de neurotransmisores, la inflamación y las funciones cerebrales, a continuación se tratan algunas de estas patologías.

5.1.1. DEPRESIÓN

El trastorno depresivo mayor (TDM), conocido popularmente como depresión, es un trastorno psicológico común que altera el estado de ánimo y afecta gravemente la calidad de vida de los pacientes constituyendo una de las principales causas de discapacidad social. Esta patología cuando no es tratada se relaciona con mayor morbilidad y mortalidad, siendo una de las principales causas de suicidio. Las alteraciones del estado de ánimo características del TDM se deben principalmente a la deficiencia de neurotransmisores monoanímicos (serotonina, dopamina y GABA). También se vincula esta enfermedad a una serie de biomarcadores como las citoquinas proinflamatorias [21].

En pacientes con depresión se ha observado una baja diversidad bacteriana en la microbiota intestinal con gran presencia de patógenos, poca representación de *Bacteroidetes* y sobrerepresentación de *Alistipes* [23].

Se ha descrito la capacidad de ciertas bacterias para modificar los niveles de los precursores de neurotransmisores en el intestino e incluso sintetizar una serie de neurotransmisores entre los que encontramos el GABA, la serotonina, la dopamina y la noradrenalina. Esto podría resultar de gran interés en patologías como la depresión por su deficiencia característica de neurotransmisores monoanímicos [21]. Por ejemplo, *Candida* y *Escherichia* son capaces de

producir serotonina a partir del triptófano de los alimentos y *Bacillus* y *Serratia* pueden producir dopamina [22].

Los niveles de AGCC en muestras fecales son más bajos en pacientes con depresión que en individuos sanos. El butirato puede tener efectos antidepresivos según ha demostrado la experimentación animal revirtiendo alteraciones del comportamiento como la anhedonia y trastornos de la sociabilidad [21].

Además de regular el apetito, las hormonas intestinales tienen relación con los procesos de inflamación relacionados con trastornos como la depresión. El neuropéptido Y (NPY) y el PP participan en la modulación de la depresión activando los receptores Y4 y luego modulan la enfermedad. La CCK participa en procesos de la depresión a través de neurotransmisores como el glutamato, la dopamina, la acetilcolina y el GABA. La grelina puede promover comportamientos depresivos según experimentos en ratones. Las bacterias pueden promover la liberación de hormonas intestinales mediante la producción de metabolitos microbianos. Por ejemplo el LPS promueve la secreción de GLP-1 al unirse a receptores tipo Toll (TLRs) y desencadenan la liberación de CCK, ello se ha comprobado en estudios en animales e *in vitro*. Los AGCC pueden promover también la secreción de GLP-1, así como los productos del metabolismo del triptófano como el indol producidos por bacterias [22].

En cuanto a los tratamientos disponibles para tratar el TDM, el tratamiento con antidepresivos como la fluoxetina mejoró la microbiota de los pacientes. Este fármaco inhibe la recaptación de 5-HT y promueve la neurotransmisión serotoninérgica [22].

Una dieta rica en azúcares y grasas (dieta occidental) puede constituir un factor de riesgo para la depresión, del mismo modo una dieta Mediterránea (mayor aporte de fibra, productos fermentados, prebióticos...) puede reducir el riesgo de desarrollar la patología. Los pacientes con síntomas de depresión describen tener más antojos de comida rica en azúcar y grasas saturadas. La dieta es una herramienta accesible y efectiva para modular la composición de la microbiota y en consecuencia mejorar la sintomatología del paciente con depresión [23].

5.1.2. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo que produce pérdida de memoria, problemas en el aprendizaje y en el comportamiento que producen discapacidad en las actividades diarias. Se trata de un tipo de demencia bastante común que engloba entre el 60-80% de los casos de demencia. Aunque el origen de esta enfermedad no está claramente definido, se conoce la implicación de varios procesos como el acúmulo de péptido amiloide- β ($A\beta$) fuera o alrededor de las neuronas y la hiperfosforilación de la proteína tau. El acúmulo de estas sustancias produce finalmente la apoptosis celular de la neurona. También la formación de especies reactivas del oxígeno (ROS) produce la muerte neuronal, siendo otro factor a tener en cuenta en el desarrollo de la EA [28, 29].

Varios estudios describen alteraciones en la microbiota en casos de EA así como una reducción de la producción de AGCC y alteraciones en vías metabólicas en las que la microbiota es partícipe. Estas alteraciones pueden dar lugar a la acumulación de amiloides que promueven el plegado incorrecto de los oligómeros $A\beta$ [21, 24].

A grandes rasgos, la microbiota del paciente con EA se caracteriza por una abundancia de bacterias con propiedades proinflamatorias y una reducción de productores de butirato (efecto antiinflamatorio). De forma más concreta se ha descrito que las familias de *Peptostreptococcaceae*, *Clostridiaceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Turicibacteraceae*, *Mogibacteriaceae* y *Ruminococcaceae* son menos abundantes en comparación con *Bacteroidaceae*, *Gemellaceae* y *Rikenellaceae* en participantes con EA. En líneas generales, la disbiosis del paciente con EA promueve un aumento de bacterias con propiedades proinflamatorias (como *Verrucomicrobia*, *Escherchia*, *Shigella*, *Proteobacteria* y *Pseudomonas aeruginosa*) y disminuye la presencia de aquellas con propiedades antiinflamatorias (como *Eubacterium hallii*, *Bacillus fragilis*, *Bacteroides fragilis*, *Eubacterium rectale*, *Faecalibacterium prausnitzii* y *Bifidobacterium*). Algunas cepas bacterianas concretas han sido identificadas como productoras de amiloides y podrían empeorar la situación de inflamación del paciente con EA, son ejemplo de ello *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella Typhimurium*, *Pseudomonas fluorescens* y *Staphylococcus aureus*. [26]

En estos pacientes la producción de AGCC suele verse reducidas. Los AGCC interfieren en el proceso de ensamblaje de los péptidos β -amiloides en oligómeros neurotóxicos, previniendo así la formación de las principales toxinas responsables de la disfunción de la sinapsis en EA. [21]

Los LPS bacterianos pueden activar moléculas que contribuyen a procesos inflamatorios y consecuentemente a la progresión de la neurodegeneración. Los LPS activan unos receptores tipo Toll llamados TLR4 produciendo inflamación intestinal, lo cual puede aumentar la permeabilidad del intestino. Los LPS también activan a los astrocitos y las células microgliales que secretan citoquinas proinflamatorias. El aumento de estas citoquinas junto con el factor nuclear kappa ($\text{NF-}\kappa\text{B}$) da lugar a la acumulación de la proteína $\text{A}\beta$, que causa la muerte de las neuronas y el desarrollo de la EA. [26]

En cuanto a alternativas terapéuticas de la EA a través de la modificación de la microbiota se ha realizado experimentación animal con trasplante de microbiota fecal en ratones. Otra alternativa probada ha sido la terapia oral con probióticos que, administrada en las primeras etapas de la enfermedad, ha demostrado ser capaz de reducir los niveles de citoquinas proinflamatorias y el deterioro cognitivo asociado a la acumulación de $\text{A}\beta$. [21]

5.1.3. ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por una serie de síntomas que incluye temblores, rigidez muscular, lentitud de movimientos y alteración de la marcha. Este proceso patológico se debe a la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra del cerebro, acumulación de α -sinucleína y el depósito de cuerpos de Lewy en las neuronas. Se cree que el origen de la enfermedad podría estar en el intestino puesto que se detectan depósitos de α -sinucleína en el SNE antes que en el SNC, además la enfermedad suele ir acompañada de manifestaciones gastrointestinales causadas por esa alteración del SNE. [21, 24, 25, 27, 34]

El sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado es una característica presente en el 25-54,5% de los pacientes con EP. El perfil de microbiota común en estos pacientes consiste en

poblaciones reducidas de *Bacteroidetes* y *Prevotellaceae* y aumentadas de *Enterobacteriaceae*. A grandes rasgos se podría resumir en una mayor presencia de bacterias con propiedades proinflamatorias y una reducción de bacterias con propiedades antiinflamatorias en muestras de heces. Estos cambios en la microbiota se traducen en una disminución en la producción de AGCC y un aumento en la producción de toxinas por patobiontes que promueven la inflamación y la permeabilidad intestinal pudiendo favorecer el mal plegamiento de la α -sinucleína en el intestino y su paso hasta el SNC [21, 24, 27]. Además, la microbiota característica de la EP presenta más genes relacionados con la síntesis de LPS y menos implicados en el metabolismo central. [32]

Los pacientes con EP acostumbran a desarrollar un deterioro en la barrera intestinal quedando expuestos a la microbiota intestinal. Este aumento de la permeabilidad intestinal está relacionado con la agregación de α -sinucleína y precede a la inflamación en el cerebro, como la inflamación en el intestino es previa al daño cerebral sería interesante determinar si la disbiosis intestinal es anterior o posterior a la agregación de α -sinucleína en el intestino. La microbiota es capaz de activar TLRs contribuyendo así a la inflamación y neurodegeneración en la EP. TLR4 interactúa con la α -sinucleína mal plegada favoreciendo la producción de citocinas proinflamatorias y el estrés oxidativo. TLR2 es un agonista de la α -sinucleína y la combinación de ambos promueve la producción de TNF e IL-1 β . [24, 34]

La activación constante de la microglía por señales producidas por la α -sinucleína mal plegada y neuronas dañadas promueve la inflamación crónica y consecuentemente la apoptosis celular de las neuronas dopaminérgicas agravando la situación del paciente. [27]

A consecuencia de la disbiosis, los pacientes con EP presentan menor cantidad de AGCC como el butirato, el acetato o el propionato en heces. Estos AGCC tienen propiedades antiinflamatorias al interactuar con el sistema inmune promoviendo la producción de IgA a nivel intestinal. [34]

5.1.4. TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

El trastorno del espectro autista (TEA) engloba una variedad de trastornos del desarrollo neurológicos con síntomas que varían de un caso a otro, aunque algunos suelen ser comunes como por ejemplo los déficits de la comunicación (tanto verbal como no verbal), comportamientos de carácter repetitivo, capacidad social deteriorada y alta sensibilidad a los cambios ambientales. Algunos pacientes cursan también problemas gastrointestinales como estreñimiento, diarrea, reflujo gastroesofágico, intestino permeable, enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y disbiosis intestinal. Debido a estas características se ha sospechado de la intervención de la microbiota en la patogénesis por sus interacciones en el eje intestino-cerebro [21, 33].

En los pacientes con TEA se observa un aumento de las bacterias productoras de propionato y una disminución de las bacterias productoras de butirato, así como un aumento de bacterias patógenas en heces como *Proteobacterias* y *Desulfovibrio* (productor de sulfuro de hidrógeno) [21]. Varios estudios describen niveles aumentados de *Clostridium* de forma general, pero la microbiota puede variar de un tipo de paciente a otro. Otro motivo para pensar que las bacterias

intestinales pueden tener un papel importante en el TEA es que, además de presentar disbiosis, se ha demostrado que el uso de antibióticos en estos pacientes da lugar a una mejoría en el comportamiento y la comunicación. [27, 3, 34]

Aún no está claro cómo interviene el eje intestino-cerebro en la patogénesis del TEA, pero se cree que la microbiota podría tener su papel mediando los procesos inflamatorios y la síntesis de neurotransmisores. Por ejemplo, el butirato se ha relacionado con mejoras en los comportamientos repetitivos, probablemente se deba a un efecto de mejora en la impermeabilidad de la BHE por parte de este AGCC [21]. Existe cierta relación entre la presencia aumentada de microbios asociados al metabolismo del glutamato y el desarrollo de TEA. Se sugiere que las alteraciones en el metabolismo microbiano interfieren en el funcionamiento de la microglía produciendo un aumento de citoquinas proinflamatorias en el cerebro, dando paso a trastornos neurológicos como el TEA. [28]

Se han probado tratamientos tanto probióticos como antibióticos en modelos animales que han demostrado mejoras en los síntomas de esta patología. Estos modelos se centran en un modelo de autismo llamado MIA que se traduce en “maternal immune activation” o activación inmune materna, por ende son las madres las que reciben el tratamiento. Concretamente el tratamiento con *Bacteroides fragilis* promueve una respuesta inmune antiinflamatoria con una disminución de la producción de IL-6 (una citoquina proinflamatoria), esta citoquina ha sido relacionada previamente con anomalías del comportamiento y el desarrollo neurológico. [33]

Otros estudios relacionan la abundancia de ciertas bacterias con niveles de citoquinas específicas determinadas mediante biopsia intestinal y sugieren la intervención de la microbiota en la inflamación característica del TEA. Altos niveles de *C. lituseburens* se correlacionan con altos niveles de interleuquina-12p70 (IL-12p70), interleuquina-17A (IL-17A), IL-1 α , interleuquina-5 (IL-5), IL-6, proteína 10 inducible por interferón gamma (IP-10), proteína inflamatoria de macrófagos-1 α y 1 β (MIP-1 α y MIP-1 β), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) e IL-1RA (agonista del receptor para interleuquina 1), todos estos factores son característicos de una respuesta proinflamatoria. También se describió la relación de la abundancia de *L. hathewayi* con niveles altos de interleuquina 15 (IL-15), interleuquina 9 (IL-9), IL-1 β e interleuquina 7 (IL-7). [34]

En cuanto a la producción de neurotransmisores, se ha descrito que ciertos grupos de bacterias están relacionadas con cambios en los niveles de triptófano y serotonina en pacientes con TEA (mediante biopsia de colon). La presencia abundante de *Erysipelotrichaceae*, *Clostridium lituseburens* y *Terrisporobacterse* se ha relacionado con bajos niveles de triptófano, mientras que los niveles altos de *Lachnoclostridium bolteae*, *Lachnoclostridium hathewayi* y *Flavonifractor plautii* se relacionan con niveles altos de serotonina. [34]

5.1.5. ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria mediada por el sistema inmune que se caracteriza por la desmielinización de los axones de las neuronas. Esta pérdida de mielina se traduce en problemas para la transmisión del impulso eléctrico pudiendo dar lugar a trastornos neurológicos incluyendo alteraciones autonómicas y cognitivas y defectos motores y sensoriales

[4, 25]. La base autoinmune de la enfermedad está relacionada con las células T CD4+ (linfocitos T colaboradores) y el aumento de las citoquinas proinflamatorias secretadas por células Th1 y Th17. Estas células llegan al SNC y atacan la vaina de mielina de las neuronas. Todo ello se ve favorecido por una actividad deficiente de células T reguladoras. La causa de la EM no está definida, pero se ha sugerido que el origen de esta enfermedad está en el sistema inmunológico. Conociendo los efectos de la microbiota sobre el sistema inmune y la regulación de los procesos inflamatorios, es un factor a tener en cuenta [24, 29, 31].

De hecho, se han descrito alteraciones en la microbiota de los pacientes con EM que se asocian con cambios inmunológicos que determinan el estado de la enfermedad ya que se han observado diferencias en la composición de la microbiota intestinal entre pacientes de EM e individuos sanos. Los cambios en los géneros microbianos pueden no ser exactos en todos los pacientes, pero están descritos en varios estudios. En el caso de la esclerosis múltiple remitente-recurrente, se observa que los pacientes presentan niveles disminuidos de *Bacteroides*, *Firmicutes* y *Prevotella*. Algunas revisiones describen niveles elevados de *Akkermansia muciniphila* y *Acinetobacter calcoaceticus* junto con una disminución en *Butyrivimonas* en pacientes con EM. Estos cambios en la microbiota asociados a la enfermedad, fueron revertidos con terapias para la EM [24, 31, 32, 34]. Otros estudios señalan abundancia de *Faecalibacterium* y especies de *Clostridium* junto con una disminución de *Parabacteroides* en muestras fecales de pacientes con EM. [25, 34]. También se ha descrito en varias revisiones una reducción de *Clostridium XIVa* y *IV* (productores de butirato) que se relaciona con la inflamación [29, 31, 32]. No se ha descrito un perfil de microbiota propio de la EM, pero está claro que los cambios en la microbiota intestinal son característicos de la enfermedad.

Los AGCC, especialmente el butirato, son capaces de inducir la polarización de células T reguladoras. Estas células son un tipo de linfocito T que se encarga de regular la respuesta inmune mediante la limitación de la actividad de otras células del sistema inmunitario, las células Treg suprimen la producción de citoquinas por parte de las células T CD4+ y T CD8+ así como por parte de los linfocitos B y las células dendríticas.

El tratamiento con butirato promueve la maduración de oligodendrocitos favoreciendo la remielinización y en consecuencia mejorando la situación de la EM [21]. Otra forma en la que los AGCC intervienen en la patología es como inhibidores de las desacetilasas de histonas (HDAC) y ligandos para los receptores acoplados a proteína G (GPRs). Los AGCC (a una concentración alta) inducen respuestas antiinflamatorias mediante la inhibición de HDAC en macrófagos, células dendríticas y células T, que influyen en la producción de células Treg. Concretamente el butirato promueve la secreción de IL-10 por células dendríticas y macrófagos. [29]

En modelos animales se ha probado la terapia antibiótica oral para tratar los síntomas de la EM, ésta surtió efecto aumentando los niveles de Tregs y la disminución de las células Th1 y Th17 (productoras de citoquinas proinflamatorias como IL-17). Estudios realizados en ratones han revelado que la terapia a base de cannabinoides como el cannabidiol puede ser útil para tratar los espasmos musculares de la EM. Estas sustancias reducen la presencia de bacterias que degradan la mucina (como *Akkermansia muciniphila*) y por tanto alteran la función de la barrera intestinal. [25, 32]

Las terapias probióticas también han dado resultado para la EM en modelos animales. Con el probiótico VSL se consiguió inhibir la inflamación mediada por monocitos a partir de la modulación de la microbiota [4]. Se ha comprobado que la administración de *Prevotella histicola*, *Lactobacillus plantarum* y *Bifidobacterium animalis* en diferentes ocasiones han reducido los niveles de células T y con ello la gravedad de la enfermedad. [34]

No sólo los antibióticos y los probióticos son capaces de alterar la microbiota. Una dieta rica en sal ha demostrado ser un factor agravante de la EM en modelos animales a través de la inducción de células Th17 y disminuyendo la capacidad supresora de las Treg. Los macrófagos también responden a las altas concentraciones de sal induciendo un fenotipo proinflamatorio (macrófagos M1) y reduciendo la capacidad de los macrófagos M2 reguladores para suprimir la proliferación de células T efectoras. Este tipo de dieta también altera el microbioma, reduciendo la presencia de *Lactobacillus* en el intestino. [29]

El receptor de hidrocarburos de arilos (AhR) es un factor de transcripción inducible por ligando que se expresa en células inmunes, dependiendo del ligando AhR promueve la diferenciación de células Th17 (proinflamatorias) o células Treg (antiinflamatorias). El triptófano (aminoácido metabolizado por la microbiota intestinal) es uno de esos ligandos que potencia la diferenciación de Treg. Los pacientes con EM tienen niveles más bajos de estos ligandos en sangre, por lo tanto disminuye la presencia de sustancias antiinflamatorias. [29]

2. PATOLOGÍAS DEL APARATO DIGESTIVO

Varios estudios sugieren la importancia de los metabolitos del triptófano en enfermedades gastrointestinales. En el intestino, el triptófano se somete a 3 vías metabólicas principales: 5-HT, quinurenina y AhR, las tres pueden modularse a través de la microbiota. Alteraciones en el metabolismo del triptófano pueden participar en la manifestación de síntomas tanto a nivel local como a nivel de SNC [30].

2.1. SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

El síndrome del intestino irritable es un trastorno gastrointestinal de alta prevalencia que se caracteriza por la presencia de dolor abdominal recurrente asociado a alteraciones en el ritmo deposicional (se alternan períodos de estreñimiento con períodos de diarrea). Se ha descrito su relación con la microbiota y se estima que el 10% de los casos de SII comienzan después de un episodio de gastroenteritis infecciosa.

La microbiota de estos pacientes varía a lo largo de la vida, se han descrito diferentes características en niños y en adultos, pero siempre difiere de los individuos sanos. A nivel general, se ha descrito una mayor proporción de *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Streptococcus* y *Ruminococcus spp.* y una menor proporción de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. En pacientes pediátricos se ha observado una menor presencia de *Bacteroides spp.* y un aumento de la clase *Gammaproteobacteria* (incluyendo *Haemophilus parainfluenzae*) y el género *Ruminococcus*. En niños de 11 a 18 años se halló asociación entre la patología y niveles altos de los

géneros *Veillonella*, *Prevotella*, *Lactobacillus* y *Parasporobacterium*, y con una menor abundancia de *Bifidobacterium* y *Verrucomicrobium*.

Se ha sugerido que la enfermedad tiene una relación estrecha con la microbiota debido a la expresión de genes asociados con las respuestas inmunitarias del huésped contra la invasión microbiana, esto quiere decir que las alteraciones en la respuesta inmune de estos pacientes pueden estar provocadas en mayor o menor medida por el tipo de microbiota. También es característico del SII las afectaciones en el moco y la secreción intestinal, estas pueden estar asociadas a la presencia de bacterias como *Akkermansia muciniphila*, *Ruminococcus gnavus* y *Ruminococcus torques*. La secreción intestinal puede ser estimulada por ácidos biliares, sobre los cuales la microbiota tiene gran influencia; la presencia en heces de desoxicolato y quenodesoxicolato se ha visto disminuida en pacientes con SII con estreñimiento.

Para dilucidar el papel microbiano en la modulación de la patología se han propuesto diferentes tratamientos probióticos y antibióticos. Por ejemplo, la administración de un tratamiento probiótico con *Bifidobacterium lactis* mejoró la sintomatología de aquellos pacientes de SII con estreñimiento al acelerar el tránsito. El tratamiento con rifaximina (antibiótico) se ha relacionado con aumentos en el vaciado del colon en aquellos pacientes no estreñidos. El tratamiento con *B. infantis* redujo la sintomatología y se relacionó con la normalización de la proporción IL-10/IL-12 en pacientes con SII. En cuanto al SII pediátrico, el tratamiento con el probiótico *Lactobacillus rhamnosus GG* ha resultado de gran interés por su eficacia a la hora de aliviar los síntomas del SII [30].

2.2. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Los dos tipos principales de EII son la colitis ulcerosa (CU), que aparece exclusivamente en el colon como una inflamación que puede producir ulceraciones y sangrado, y la enfermedad de Crohn (EC), que puede aparecer en cualquier parte del intestino como inflamación, estenosis y/o fístulas. En estos trastornos gastrointestinales el paciente cursa con estados activos e inactivos de la enfermedad en los que los síntomas mejoran o empeoran. A día de hoy no se conoce la causa concreta de la enfermedad aunque hay una relación clara con el sistema inmunológico y la microbiota intestinal. Se ha descrito cierta susceptibilidad a la enfermedad en personas con polimorfismos en los genes sensoriales microbianos como el dominio de oligomerización por unión de nucleótidos que contiene la proteína 2 (NOD2) y el receptor tipo Toll 4. Esto señala una relación entre la enfermedad y una reacción inmune alterada contra la microbiota intestinal [35].

No se puede definir una microbiota específica para la EII, pero los pacientes que la padecen presentan una menor diversidad en su microbiota. Se ha descrito una disminución de *Firmicutes*, *Clostridium XIVA* y *IV*, *Faecalibacterium prausnitzii* y *Roseburia* frente a un aumento de *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Ruminococcus gnavus* y *Escherichia coli* adherente-invasiva. Esto supone una reducción de los productores de AGCC que puede dar lugar a un debilitamiento de la barrera intestinal y el sistema inmunológico facilitando la entrada de patógenos. Diferentes estudios discrepan entre qué bacterias se encuentran en mayor cantidad y cuales en menos, esto nos da una idea de cómo las etapas “activas” e “inactivas” de la enfermedad pueden presentar alteraciones en la microbiota y por ello no se puede definir un perfil específico para

esta patología. Sin embargo, el aumento de *E. coli* invasiva adherente sí es un hecho recurrente en pacientes con EII, esta bacteria es capaz de cruzar la barrera de la mucosa intestinal y provocar una respuesta inflamatoria.

3. OBESIDAD

La obesidad es una enfermedad multifactorial que se caracteriza por la acumulación de masa grasa de manera excesiva y que afecta al estado de salud. A día de hoy supone una pandemia mundial y un problema de salud pública importante con graves consecuencias a nivel económico y social. Las comorbilidades relacionadas con la obesidad representan las principales causas de morbilidad y mortalidad actualmente, entre ellas destacan la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y el síndrome metabólico. Varios factores están involucrados en el desarrollo de la enfermedad, entre ellos existe la predisposición genética, el sedentarismo, patrones dietéticos occidentales y las alteraciones en la regulación del apetito. También se ha descrito esta enfermedad como un estado inflamatorio crónico de bajo grado caracterizado por activación de ciertos componentes inmunitarios proinflamatorios y la pérdida de la integridad de la barrera intestinal. No es de extrañar que exista una relación entre microbiota y obesidad puesto que es bien sabido que la microbiota tiene un papel clave en el eje intestino-cerebro y la modulación de las respuestas inflamatorias del sistema inmune así como en la modulación de ciertas vías metabólicas que tienen que ver con la homeostasis energética [36, 37].

Los sujetos obesos presentan cierta disbiosis, pero se desconoce si esta precede a la enfermedad o es consecuencia de ella. La obesidad se asocia con una pérdida de la diversidad bacteriana en el intestino y una reducción de la relación *Bacteroidetes* / *Firmicutes*. Es importante tener en cuenta que las dietas ricas en azúcares y grasas están relacionadas con el desarrollo de la obesidad al mismo tiempo que están relacionadas con la disbiosis [36, 37]

Existe una relación entre la producción microbiana de AGCC y la producción de hormonas intestinales reguladoras de la ingesta. Los AGCC pueden intervenir en la liberación de estas hormonas a nivel sistémico uniéndose a receptores acoplados a proteína G específicos induciendo así la expresión de leptina y en consecuencia la supresión del apetito. El aumento de acetato induce la secreción de grelina, la hormona orexígena por excelencia, favoreciendo la hiperfagia. El lactato, producido por *Enterobacteriaceae*, *Lactobacilli* y *Bifidobacteria*, es el sustrato favorito de las células neuronales y podría prolongar la saciedad posprandial [36].

La microbiota también ejerce efectos sobre el control del apetito a través de la producción de sustancias neuroactivas como el triptófano, la serotonina, la dopamina y el GABA. Todos ellos están implicados de alguna manera en el comportamiento y el estado de ánimo. *B. infantis* 35624 es capaz de aumentar los niveles de triptófano a nivel sistémico, el triptófano funciona como un mediador de la supresión del apetito a través de la regulación de neuronas responsables del equilibrio del peso corporal. Las bacterias acidolácticas pueden producir histamina y GABA que también participan en la regulación de la ingesta y la homeostasis energética [36].

Los mecanismos de recompensa del cerebro están relacionados con la regulación de la ingesta y por ende con la obesidad. La producción aumentada de propionato puede reducir las

respuestas de recompensa anticipadas a los alimentos de alta densidad energética. También existe relación entre la microbiota y la regulación de la saciedad. Se ha relacionado la microbiota con el desarrollo de antojos específicos y se ha demostrado que sujetos con “antojo de chocolate” producían metabolitos microbianos diferentes a individuos que se mostraban indiferentes al chocolate, a pesar de mantener la misma dieta [37].

A nivel metabólico, la capacidad microbiana de metabolizar sustancias como la fibra dietética puede influir en el aporte energético de la dieta en hasta un 10%, además la fermentación bacteriana produce AGCC que tienen múltiples efectos sobre el huésped. En modelos animales, los AGCC pueden actuar sobre las células hepáticas y musculares estimulando la captación de glucosa y la oxidación de los ácidos grasos produciendo efecto sobre regulación de la gluconeogénesis, la lipogénesis y el metabolismo energético. Por otro lado el inhibidor de la lipoproteína lipasa similar a la angiopoyetina 4 (ANGPTL-4) está regulado negativamente por la microbiota intestinal, lo que da como resultado un aumento de la actividad de la LPL y una mayor hidrólisis de los triglicéridos con la captación de ácidos grasos en el tejido adiposo. En los seres humanos, los niveles de ANGPTL-4 son más altos en los gemelos con un IMC más bajo en comparación con sus homólogos obesos. La producción bacteriana de AGCC puede activar el sensor de proteína quinasa activada por AMP (AMPK) que regula las vías de producción de energía. La activación de AMPK induce la utilización de los ácidos grasos como fuente de energía promoviendo su oxidación [37].

Como ya hemos mencionado, el estado proinflamatorio es una de las características del sujeto obeso. Las alteraciones de la microbiota que se dan en sujetos obesos tienen un notable potencial inflamatorio a través de la activación de los receptores Tipo Toll y la producción de citoquinas proinflamatorias. El estado inflamatorio potencia la permeabilidad intestinal permitiendo el paso de sustancias de origen bacteriano como los LPS que deriva en un aumento de citoquinas proinflamatorias, especialmente TNF- α . Una permeabilidad intestinal aumentada junto con un estado inflamatorio producen una resistencia a la insulina periférica e hiperglucemia que potencian el desarrollo de obesidad [36].

5. CONCLUSIONES

A pesar de no estar descritos en su totalidad los mecanismos a través de los cuales la microbiota participa en el eje intestino-cerebro, si está clara su participación en ese diálogo bidireccional. Las alteraciones de este eje y la disbiosis se han visto relacionadas con múltiples enfermedades como hemos podido ver a lo largo del texto. Una asociación no determina causalidad y por ello aún desconocemos si las alteraciones en la microbiota son causa o consecuencia de enfermedades como el TDM, EA, EP, TEA, EM, SII, EII y la obesidad. La mayoría de la investigación que trata el eje intestino-cerebro en situaciones patológicas se centra en modelos animales y esto limita la posibilidad de extrapolar sus resultados a la especie humana.

Con el tiempo y a medida que evolucionamos como especie aumenta el número de bacterias resistentes a los antibióticos y por ello es necesario ampliar el campo de investigación de terapias dedicadas a modificar la microbiota intestinal más allá de la terapia antibiótica de cara a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La investigación clínica dedicada a explorar el potencial terapéutico de los probióticos ha sido encaminada mayoritariamente a el tratamiento de la disfunción gastrointestinal. Se precisa investigación adicional para dilucidar los efectos de la terapia probiótica en aquellas enfermedades que cursan con disbiosis más allá de los síntomas gastrointestinales, prestando especial atención a los procesos inflamatorios y de neurodesarrollo.

La dieta supone una herramienta accesible para la modificación de la microbiota, combinada con tratamientos probióticos individualizados podría ser una hipótesis interesante para investigaciones futuras de cara a mejorar la calidad de vida de los pacientes cuya enfermedad curse con disbiosis e inflamación.

En definitiva, la investigación sobre el microbioma y su participación en procesos específicos relacionados con el desarrollo de enfermedades puede dar lugar a resultados muy prometedores de cara a desvelar nuevas dianas farmacológicas.

6. REFERENCIAS

1. Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, Mayer EA. The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 2018;6(2):133–148.
2. Daneman R, Prat A. The Blood–Brain Barrier. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2015;7(1):a020412.
3. Royes LFF. Cross-talk between gut and brain elicited by physical exercise. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2020;1866(10):165877.
4. M. Gómez-Eguílaz, J.L. Ramón-Trapero, L. Pérez-Martínez, J.R. Blanco. El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. *Neurología.com* [Internet]. 2019.
5. GMFH Editing Team. Información Sobre la Microbiota Intestinal - Gut Microbiota for Health. *Gut Microbiota for Health*. 2020.
6. Guarner F, Malagelada J. La flora bacteriana del tracto digestivo. *Gastroenterología y Hepatología*. 2019;26:1–5.
7. Ariza-Andraca R, Gracia-Ronquillo M. El microbioma humano. Su papel en la salud y en algunas enfermedades. *Cirugía y Cirujanos*. 2016; 84(Supl 1): 31-35.
8. Gómez Duque M, Acero F. Composición y funciones de la flora bacteriana intestinal. *Repertorio de medicina y cirugía*. 2011; 20(2):74-82.
9. Williams Turpin et al. Association of host genome with intestinal microbial composition in a large healthy cohort. *Nature Genetics*. 2016; 48(11):1413-1417.
10. Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergology International*. 2017;66(4):515–22.
11. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486(7402):222–7.
12. Ihekweazu FD, Versalovic J. Development of the Pediatric Gut Microbiome: Impact on Health and Disease. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2018;356(5):413–23.
13. Scepanovic P, Hodel F, Mondot S, Partula V, Byrd A, Hammer C, et al. A comprehensive assessment of demographic, environmental, and host genetic associations with gut microbiome diversity in healthy individuals. *Microbiome*. 2019;7(1).
14. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486(7402):222–7.
15. Pascual-Leone AM, Sentandreu Ramón R, Cerdán García-Esteller S. Posible papel del microbioma en el eje cerebro/intestino. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*. 2017;83(3): 356-374.
16. Sun L-J, Li J-N, Nie Y-Z. Gut hormones in microbiota-gut-brain cross-talk. *Chinese Medical Journal*. 2020 Mar;133(7):826–33.
17. Fan L, Liu B, Han Z, Ren W. Insights into host-microbe interaction: What can we do for the swine industry? *Animal Nutrition*. 2021;7(1):17–23.
18. Haase S, Haghikia A, Wilck N, Müller DN, Linker RA. Impacts of microbiome metabolites on immune regulation and autoimmunity. *Immunology*. 2018;154(2):230–8.
19. Abdel-Haq R, Schlachetzki JCM, Glass CK, Mazmanian SK. Microbiome–microglia connections via the gut–brain axis. *Journal of Experimental Medicine*. 2018;216(1):41–59.
20. Ghaisas S, Maher J, Kanthasamy A. Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome–gut–brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. *Pharmacology & Therapeutics*. 2016;158:52–62.
21. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol*. 2020; 11.
22. Sun L-J, Li J-N, Nie Y-Z. Gut hormones in microbiota-gut-brain cross-talk. *Chin Med J*. 2020; 133(7):826–33.

23. Ewelina Gulas, Grzegorz Wysocki, Dominik Strzelecki, Oliwia Gawlik-Kotelnicka, Michał Polgaj. Can microbiology affect psychiatry? A link between gut microbiota and psychiatric disorders. *Psychiatr. Pol.* 2018; 52(6): 1023–1039.
24. Ma Q, Xing C, Long W, Wang HY, Liu Q, Wang R-F. Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis. *J Neuroinflammation.* 2019; 16(1).
25. Tilocca B, Pieroni L, Soggiu A, Britti D, Bonizzi L, Roncada P, et al. Gut–Brain Axis and Neurodegeneration: State-of-the-Art of Meta-Omics Sciences for Microbiota Characterization. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(11):4045.
26. Shabbir U, Arshad MS, Sameen A, Oh D-H. Crosstalk between Gut and Brain in Alzheimer’s Disease: The Role of Gut Microbiota Modulation Strategies. *Nutrients.* 2021; 13(2):690.
27. Abdel-Haq R, Schlachetzki JCM, Glass CK, Mazmanian SK. Microbiome–microglia connections via the gut–brain axis. *J Exp Med.* 2018; 216(1):41–59.
28. Tomás Cerdó, Estefanía Diéguez, Cristina Campoy. Early nutrition and gut microbiome: interrelationship between bacterial metabolism, immune system, brain structure, and neurodevelopment. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2019; 317:4.
29. Haase S, Haghikia A, Wilck N, Müller DN, Linker RA. Impacts of microbiome metabolites on immune regulation and autoimmunity. *Immunology.* 2018; 154(2):230–8.
30. Shin A, Preidis GA, Shulman R, Kashyap PC. The Gut Microbiome in Adult and Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019; 17(2):256–74.
- Antonini M, Lo Conte M, Sorini C, Falcone M. How the Interplay Between the Commensal Microbiota, Gut Barrier Integrity, and Mucosal Immunity Regulates Brain Autoimmunity. *Front Immunol.* 2019; 10.
31. Cox LM, Weiner HL. Microbiota Signaling Pathways that Influence Neurologic Disease. *Neurotherapeutics.* 2018; 15(1):135–45.
32. Paysour MJ, Bolte AC, Lukens JR. Crosstalk Between the Microbiome and Gestational Immunity in Autism-Related Disorders. *DNA Cell Biol.* 2019; 38(5):405–9.
33. Marietta E, Horwath I, Taneja V. Microbiome, Immunomodulation, and the Neuronal System. *Neurotherapeutics.* 2018; 15(1):23–30.
34. Aldars-García L, Marin AC, Chaparro M, Gisbert JP. The Interplay between Immune System and Microbiota in Inflammatory Bowel Disease: A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(6):3076.
35. Niccolai E, Boem F, Russo E, Amedei A. The Gut–Brain Axis in the Neuropsychological Disease Model of Obesity: A Classical Movie Revised by the Emerging Director “Microbiome.” *Nutrients.* 2019; 11(1):156.
36. Rovella V, Rodia G, Di Daniele F, Cardillo C, Campia U, Noce A, et al. Association of Gut Hormones and Microbiota with Vascular Dysfunction in Obesity. *Nutrients.* 2021; 13(2):613.