

Conexión cerebro-intestino a través de la Microbiota, un modelo a explorar.

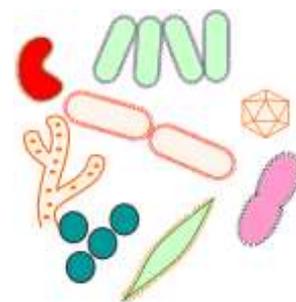


Dr. Alfredo Rodríguez-Antigüedad. H. Universitario Basurto, Bilbao



La microbiota del aparato digestivo es un ecosistema extremadamente variado y complejo; sirvan como ejemplos que su genoma se estima que es 150 veces mayor que el de un ser humano, o que la biomasa de bacterias intestinales de una persona es de aproximadamente 1,5-2 kg. Se conoce que la microbiota intestinal participa en la defensa del organismo frente a los patógenos, colabora en la digestión de los alimentos, metaboliza algunas sustancias que el cuerpo humano es incapaz de hacerlo, produce y/o consume sustancias que pueden tener efectos o ser necesarias para el organismo, estabiliza estructuralmente la barrera intestinal, y tiene un papel muy importante en la maduración y modulación del sistema inmunológico.

La microbiota varía en funciones de factores externos e internos, como la edad, el género, factores ambientales (geográficos, uso de antibióticos, etc.) y dietéticos etc. En ciertas situaciones estos cambios de la microbiota tienen efectos perjudiciales en el organismo y determinan o favorecen la enfermedad; a esta situación se la denomina “disbiosis”; sin embargo, esta posibilidad de modificación externa ofrece una oportunidad de alterar “terapéuticamente” la microbiota mediante el empleo de antibióticos, probióticos o simplemente la ingesta o el implante de ciertas bacterias. Todavía se desconocen con detalle todas las funciones de la microbiota intestinal en la salud y en la enfermedad, y de cómo modularlas; por ello la investigación en este campo del conocimiento está creciendo de manera exponencial.



La superficie de la mucosa intestinal es la más extensa del organismo y también alberga el mayor número de estructuras linfoides del cuerpo humano. La inervación del tracto digestivo es muy abundante y está estructurado en 3 niveles de plexos. Las

funciones del sistema nervioso autónomo entérico incluyen la motilidad del intestino, la vaso-regulación y el control de la permeabilidad, y la secreción de ciertas hormonas gastro-entero-pancreáticas. Además, a semejanza de lo que sucede en la barrera hemato-encefálica, existen numerosas terminaciones de astrocitos en los límites de la barrera intestinal, lo que representa una potencial vía de comunicación con el resto del sistema nervioso.

El cerebro controla el funcionamiento del organismo y para ello analiza la información del propio cuerpo y del entorno. En ocasiones tiene que preparar al organismo para una reacción inmediata, por ejemplo, en una situación de peligro



súbito, y esa función la ejecuta el sistema nervioso autónomo. En la mayoría de las ocasiones el control de la conducta y del propio organismo, y de las funciones emocionales y cognitivas se produce de manera menos inmediata. El sustrato fisiológico de la comunicación entre las neuronas es la neurotransmisión, lo que implica la producción y liberación de manera precisa de sustancias

químicas que se unen a un receptor durante tiempo limitado.

La comunicación bidireccional entre el cerebro-sistema nervioso y el intestino-microbiota es bien conocida en casos concretos. El famoso experimento del premio Nobel Paulov demuestra como un sonido procesado por el cerebro puede condicionar la fisiología *del aparato digestivo, estimulando entre otras la secreción gástrica*. El *Clostridium botulinum* puede colonizar el intestino y desde ahí liberar su toxina que bloquea la liberación de acetilcolina en la sinapsis neuro-muscular. En el caso de la encefalopatía hepática, la disfunción del cerebro es consecuencia de sustancias producidas en el intestino, y su tratamiento incluye el uso de antibióticos y probióticos. Ciertas enfermedades neurológicas autoinmunes, como el síndrome de Guillain-Barré, pueden tener su origen en ciertas bacterias intestinales y el *Campylobacter jejuni*.

Pero la influencia de la microbiota en el cerebro se desconoce con detalle, más allá de los ejemplos simples expuestos previamente que no reflejan toda la magnitud de esta relación. Mucho más elocuente es la observación de lo que sucede a los ratones cuyo tracto digestivo se ha mantenido estéril durante todo su desarrollo (“germ free”). Se ha comprobado que en estos animales la microglía no madura adecuadamente y es muy difícil provocarles una encefalitis alérgica experimental; que estos ratones también tienen cambios en su conducta, con respuestas incrementadas al estrés; y, lo

que es más asombroso, ciertas áreas de su cerebro como la amígdala y el hipocampo presentan cambios estructurales.

Otra observación de la naturaleza también demuestra como el comportamiento de los animales con una infección se modifica y adoptan la denominada “conducta de animal enfermo” que tiene un beneficioso efecto para proteger a sus congéneres. Con alta probabilidad este cambio en el comportamiento esta provocado por mediadores solubles de la inflamación que alcanzan el cerebro, y hay que recordar que el tracto digestivo es una inmensa estructura linfoide en contacto con un ingente número de bacterias. Además, algunos de los productos de la microbiota intestinal son neurotransmisores o sus precursores, como el triptófano, serotonina, GABA, catecolaminas, etc. Igualmente, los ácidos grasos de cadena corta, producidos por la digestión de la microbiota de los polisacáridos no digeribles, señalizan terminales nerviosos entéricos y células neuroendocrinas con sus correspondientes efectos hormonales y metabólicos (por ejemplo, reducción del apetito), y también tienen efectos inmunomoduladores, y estabilizan la barrera hemato-encefálica.

El cerebro puede influir en la microbiota intestinal modificando su microambiente a través del sistema nervioso autónomo entérico, mediante el control de la motilidad intestinal, modulando las secreciones del tracto digestivo y el moco epitelial, alterando la permeabilidad del intestino y su vascularización, estimulando la liberación de hormonas o neurotransmisores en la luz intestinal o alterando la conducta alimenticia de la persona.

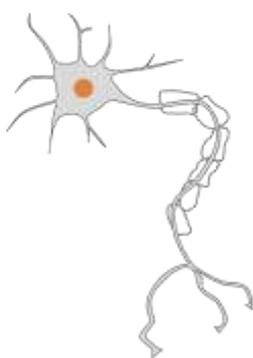
El potencial de la microbiota como origen de enfermedades se ha visto respaldado por el incremento de las enfermedades autoinmunes y alérgicas de forma paralela al incremento de la higiene en las sociedades avanzadas (“teoría de la higiene”). Igualmente, el efecto beneficioso del implante fecal en algunos casos colitis pseudomembranosa, o la demostración de cambios en la microbiota de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal ha impulsado la necesidad del conocimiento de la misma y su influencia en el organismo humano.



El conocimiento de la posible relación de la microbiota con las enfermedades neurológicas frecuentes todavía está en sus inicios. Se han realizado ya varios estudios para analizar el tipo de microbiota y el riesgo de padecer esclerosis múltiple o su evolución. El hecho de que los ratones “germ free” tuvieran un incremento de la

resistencia a desarrollar una encefalitis alérgica experimental (el modelo experimental de la esclerosis múltiple) y los cambios epidemiológicos de la enfermedad (en principio atribuibles a cambios relacionados con el desarrollo de las sociedades - “teoría de la higiene”) eran unos buenos puntos de partida. Pero hasta la fecha los resultados han sido infructuosos para establecer ninguna relación.

Recientemente se ha vinculado posibles cambios en la microbiota con el inicio de la enfermedad de Parkinson (EP). Una teoría actualmente vigente teoriza la EP como una enfermedad que progresa de manera paralela a la propagación de acúmulos proteicos insolubles en el sistema nervioso. El sistema nervioso autónomo entérico



podría ser uno de los “puntos de inicio” de esta acumulación patológica de proteínas: un cambio de la microbiota que incrementase la inflamación local y el estrés oxidativo podría iniciar la cascada patológica, a semejanza de lo que sucede con modelos experimentales de EP provocados por la administración de tóxicos por vía oral. Además, los cambios autonómicos digestivos, como el estreñimiento precoz, son casi una constante preclínica en la EP, y todo ello apoyaría esta hipótesis. Pero

todavía ha sido imposible demostrar esta hipótesis.

Otra vía de investigación en la relación microbiota-cerebro implica el potencial que tienen las bacterias del intestino para modular la inmunidad. En ciertas enfermedades neurológicas se emplean fármacos inmunomoduladores que buscan reestablecer una situación en la que predominan en el sistema las citocinas “anti-inflamatorias. La importante relación de la microbiota intestinal con el sistema inmunológico ofrece la posibilidad de actuar sobre las bacterias intestinales para conseguir este cambio. A experimentalmente y a través de este mecanismo, el tratamiento con ciertos antibióticos ha influido en el pronóstico de infartos cerebrales en animales de experimentación.

Es posible que la falta de conocimientos sobre la etiopatogenia de muchas enfermedades neurológicas y sobre la microbiota intestinal nos impida vislumbrar la magnitud de la relación entre ambas, y las posibilidades de intervención para proteger la salud o prevenir o mejorar las enfermedades. Más allá del conocimiento de todos agentes de la microbiota, de sus genes y de sus funciones, resulta aún más importante identificar las moléculas que producen y sus efectos en metabólicos. Los avances en la proteómica y metabolómica con aplicaciones prácticas en la clínica

diaria pueden ser las claves para establecer perfiles de microbiota y las diferentes relaciones con las enfermedades.

En resumen, actualmente se acepta que existe una comunicación bidireccional entre el cerebro y la microbiota a través de la señalización neural, endocrina, nutricional-molecular, e inmune. No hay, todavía, evidencias epidemiológicas que vinculen la microbiota con enfermedades neurológicas frecuentes, aunque tampoco que las refuten. Es necesario conocer mejor la microbiota, los diferentes perfiles de bacterias intestinales que puedan estar relacionadas con ciertas enfermedades, como identificar dichos perfiles en la práctica clínica, y como ser capaces de modificarlos para establecer estrategias terapéuticas, al menos adyuvantes, en ciertas enfermedades.