



Vol 15, N° 2

<https://revistas.usb.edu.co/index.php/IJPR>

ISSN 2011-2084

E-ISSN 2011-7922

 OPEN ACCESS

***Corresponding author:**
Bladimiro Rincón Orozco
Email: blrincon@uis.edu.co

Copyright: ©2022. International Journal of Psychological Research provides open access to all its contents under the terms of the license [creative commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International \(CC BY-NC-ND 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Declaration of data availability: All relevant data are within the article, as well as the information support files.

Conflict of interests: The author has declared that there is no conflict of interest.

How to Cite:

Rincón Orozco, B. (2021). Gut Microbiome and Brain: Scope and Perspectives. *International Journal of Psychological Research*, 15(2), 6–9.
<https://doi.org/10.21500/20112084.6096>



Microbioma intestinal y cerebro: alcances y perspectivas

Gut Microbiome and Brain: Scope and Perspectives

Bladimiro Rincón Orozco^{1,*} 

¹Laboratorio de Investigación en Infecciones y Cáncer, Facultad de Medicina, Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

Una asombrosa muestra de simbiosis es la observada entre las bacterias intestinales y sus huéspedes, con sus implicaciones en la regulación del desarrollo y las funciones de los sistemas inmune, metabólico y nervioso mediante una interacción dinámica bidireccional a lo largo del eje intestino-cerebro. Estas complejas comunicaciones presentan conexiones a través de señales de los sistemas inmunológicos, neuronales y químicos, que tienen un impacto crucial en la salud y en la forma de entender las enfermedades mentales y neurológicas. Previamente, se había considerado que las enfermedades relacionadas con el sistema nervioso y de compromiso neurológico se originaban de alteraciones cerebrales derivadas de cambios en la perfusión o anomalías estructurales que evolucionaban en atroñas o anormalidades de la sustancia gris o blanca; sin embargo, estas explicaciones estaban limitadas en cuanto al desarrollo y la función del sistema nervioso, y no incluían cambios en el estado metabólico e inmunitario del organismo (Cryan et al., 2020). Las investigaciones actuales están empezando a descubrir cómo los microorganismos presentes en el intestino influyen en el cerebro a través de su capacidad para producir y modificar factores metabólicos, inmunológicos y neuroquímicos, repercutiendo directamente en el sistema nervioso (Morais & Mazmanian, 2021). Esta nueva perspectiva ha dado lugar a un gran número de estudios que correlacionan las comunidades microbianas, y su función, con defectos del neurodesarrollo como el trastorno del espectro autista (TEA), además de otras enfermedades mentales como la ansiedad, la esquizofrenia y los trastornos del estado de ánimo (Bastiaanssen et al., 2019). Por otra parte, el eje microbiota-intestino-cerebro ha sido reiteradamente asociado con enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer (EA), Parkinson (EP), y esclerosis múltiple (Morais & Mazmanian, 2021; Bastiaanssen et al., 2019).

Luego de analizar estos modelos preclínicos de investigación del eje microbiota-cerebro, se ha podido determinar que algunos rasgos del sistema nervioso central se conservan evolutivamente en todas las especies (Morais & Mazmanian, 2021), lo que permite estudiar ciertas características del comportamiento e incluso inferirlo en la expresión de las emociones humanas. Estas investigaciones han contribuido a entender los mecanismos del eje microbiota-intestino-cerebro. Sin embargo, está ampliamente aceptado que los modelos preclínicos diseñados para estudiar el comportamiento humano tienen limitaciones; así,

si bien pueden utilizarse como herramientas para estudiar fenotipos selectivos que se comparten evolutivamente en todas las especies, no están diseñados para recapitular completamente la experiencia humana en un solo modelo.

Al respecto, un enfoque prometedor para acortar esta brecha es el uso de animales trasplantados con una microbiota humana, a menudo denominados “animales humanizados”. Estos modelos se emplean cada vez en más estudios para evaluar y analizar la contribución de la microbiota intestinal en las enfermedades cerebrales humanas. No obstante, hay que reconocer que los microbiomas intestinales son sustancialmente diferentes entre especies, por lo cual sigue siendo necesario desarrollar métodos que mantengan y establezcan el injerto microbiano cuando se trasplantan microbiomas entre diferentes especies (Cryan et al., 2020). Además, trastornos del comportamiento como los neurodegenerativos generalmente tienen expresión heterogénea y subyacen a condiciones multifactoriales, con síntomas que varían entre individuos y a lo largo del tiempo. A nivel experimental, existen varias aproximaciones en torno a la estrecha correlación entre la composición de la microbiota intestinal, la homeostasis cerebral y la fisiopatología de varios trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos. Sin embargo, los ejemplos de explicaciones mecanicistas que sustenten estas conexiones siguen siendo limitados; esto se debe, en parte, al hecho de que las interacciones entre la microbiota intestinal y el cerebro a menudo implican múltiples modos de comunicación (inmunológicos, endocrinos, neuronales, etc.) y pueden necesitar factores microbianos producidos por diversas bacterias (por ejemplo, la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGcc), común en muchos linajes de bacterias). Aunque el campo investigativo de la conexión entre la microbiota intestinal y el cerebro es todavía incipiente, incluso en relación con otras áreas de la neurociencia, actualmente se han desarrollado nuevas herramientas y técnicas que permitirán avanzar cada vez más en la caracterización molecular de las vías implicadas en el eje microbiota-cerebro.

Desde esta perspectiva, sobresalen los hallazgos realizados en el eje microbioma-intestino-cerebro en TEA y la enfermedad de Parkinson. Los TEA son trastornos del neurodesarrollo cuya prevalencia global estimada desde 2012 ha mostrado cambios dentro y entre regiones, con una mediana de prevalencia de 100/10.000 (rango: 1.09/10.000 a 436.0/10.000) (Zeidan et al., 2022). La sintomatología de las personas con TEA inicia en la infancia y se extiende hasta la adultez. Estas personas presentan dificultades importantes en la comunicación en contextos familiares, escolares y sociales, presentando un rango variable de conductas de interacción (Lord et al., 2018), desde exhibir comportamientos restrictivos y estereotipados, hasta agresividad, autolesiones negativismo e irritabilidad, lo cual ocasiona un problema con el acatamiento

de las normas sociales y genera una carga importante de disfuncionalidad para quien lo padece (Hervás & Rueda, 2018).

Recientemente, se viene intentando modelar sus mecanismos fisiopatológicos involucrados en los TEA. Al respecto, la alta prevalencia de síntomas gastrointestinales, que oscila entre el 70 al 90% de los pacientes, sugiere la presencia de una disfunción intestinal (Hervás & Rueda, 2018; Adams et al., 2011). Asimismo, algunos estudios han indicado que estos problemas gastrointestinales tienden a ser más frecuentes en personas con TEA que los previamente reportados en pacientes neurotípicos (Vuong & Hsiao, 2017).

Además de la disfunción intestinal asociada previamente a la población con TEA, las correlaciones reportadas con los síntomas principales del autismo —como los trastornos del sueño, las alteraciones de la comunicación y el lenguaje, y los altos niveles de ansiedad e irritabilidad (Attlee et al., 2015)— sugieren una estrecha participación entre el microbioma intestinal y el sistema nervioso para los TEA (Margolis et al., 2021); por tanto, esto puede contribuir a explicar alteraciones de sistemas neuronales y estructuras cerebrales, como la amígdala, los ganglios basales y la corteza prefrontal (Alamoudi et al., 2022; Casanova et al., 2013), involucradas en el comportamiento social, el control de conducta y la regulación emocional. Esto sería explicado por los cambios en el sistema nervioso entérico, el cual está siendo modulado por el microbioma intestinal y el sistema inmunitario (Margolis et al., 2021).

Hasta ahora, estudios sugieren que en los TEA la microbiota intestinal interviene en los niveles de los neurotransmisores como el ácido γ -aminobutírico (GABA) (Strandwitz et al., 2018), el glutamato, la oxitocina y la serotonina (Sharon et al., 2019), involucrados en la etiopatogenia de trastorno. Adicionalmente, la influencia microbiana en el sistema inmunológico también puede tener un papel clave en la configuración de las respuestas neuroinmunes en el TEA, dado que la inflamación de bajo grado crónica está presente en los sujetos que presentan esta condición clínica (Sharon et al., 2019). Además, cada vez es más clara la medida en que los metabolitos microbianos (por ejemplo, el ácido 5-aminovalérico, la taurina, los metabolitos de los ácidos biliares y el AGcc) influyen en los síntomas de la persona con TEA. Asimismo, es cada vez más clara la manera en que se están aplicando nuevas tecnologías a esta nueva área de investigación para entender mejor los mecanismos implicados en el TEA, es decir, para comprender cómo los factores genéticos, la dieta y el entorno influyen en el microbioma intestinal y cómo los modelos preclínicos están siendo utilizados para estimar perfiles microbianos, ofreciendo una diana para modelar futuros estudios preclínicos, y su relación en el comportamiento de los pacientes con TEA.

De otro lado, en cuanto enfermedades neurodegenerativas, es de especial interés la EP. Esta enfermedad cursa con el deterioro motor (parkinsonismo), de inicio asimétrico que se mantiene con la progresión de la enfermedad. Además de los síntomas motores “típicos”, se observan trastornos del sueño y una disfunción ejecutiva que avanza con la evolución de la enfermedad, además de problemas conductuales como apatía, depresión y fatiga, observando cambios sensorceptivos variables (Saavedra Moreno et al., 2019).

La EP es actualmente la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente después de EA: en 2016, aproximadamente 6 millones de personas en el mundo presentaban la enfermedad y en 2020 aproximadamente un millón de sujetos en Estados Unidos fueron diagnosticados con EP. En general, se ha indicado que para el 2040 podría haber alrededor de 17 millones de pacientes en el mundo, es decir, podría convertirse en la enfermedad neurológica de mayor rápido crecimiento a nivel global (Saavedra Moreno et al., 2019; Weintraub & Mamikonyan, 2019).

Si bien son muchas las formas en que la microbiota intestinal puede contribuir a la EP e implican productos microbianos que afectan el plegamiento de las proteínas e inducen inflamación (entre otros efectos), esta también interviene, a través de sus procesos metabólicos, en la agregación de la α -sinucleína fosforilada (α syn) (Bladini et al., 2000), tanto en el intestino como en el cerebro. De hecho, se ha demostrado cómo los microorganismos intestinales tienen la capacidad de regular la inflamación en varios modelos animales de EP, lo que es particularmente relevante para explicar cómo se desencadena la patología mediada por α syn y el avance en el proceso neurodegenerativo. De este modo, se podría considerar cómo la microbiota intestinal puede modular la eficacia terapéutica de la levodopa (l-dopa), hasta ahora una de las moléculas principales en el tratamiento de la EP, debido a que ciertas especies bacterianas intestinales codifican genes para enzimas capaces de degradar este fármaco antes de que llegue al cerebro (Rekdal et al., 2019; van Kessel et al., 2019).

Como conclusión preliminar, podríamos decir que la creciente información procedente tanto del ámbito clínico como del preclínico, presenta pruebas prometedoras de que la interacción entre la microbiota intestinal y el sistema nervioso de los mamíferos da forma a procesos neurológicos adaptativos y disfuncionales. Las tres formas principales en las que la microbiota puede influir en el desarrollo y la función del sistema nervioso son: la modulación de la respuesta inmunitaria; los impactos en el metabolismo, incluyendo las hormonas, los neuropéptidos y los neurotransmisores; y los efectos directos sobre las neuronas y la señalización neuronal. Así pues, la coevolución de los animales y sus comunidades microbianas asociadas parece haber dado lugar a complejas comunicaciones biológicas entre el intestino y el cere-

bro, una perspectiva fascinante que requiere más investigación, pero que también ofrece nuevas y prometedoras vías para la modulación del comportamiento, especialmente relevantes al estudio de los trastornos psiquiátricos y neurodegenerativos.

Aún siguen sin respuesta muchas preguntas esenciales sobre el eje intestino-cerebro. Aunque parece que los metabolitos microbianos son importantes para la comunicación a lo largo de este eje, todavía no está claro qué proporción de efectos puede producirse a través de las vías neuronales y/u hormonales ni mucho menos cuántos metabolitos afectan directamente al cerebro después de cruzar la barrera hematoencefálica. Los metabolitos microbianos también pueden actuar directamente en las vías del sistema nervioso periférico, como en el sistema nervioso entérico, alterando la comunicación entre la periferia y el sistema nervioso central. Los obstáculos para la comprensión de los mecanismos de acción en este nuevo campo están íntimamente relacionados con las complejidades de los trastornos neurológicos humanos y las limitaciones de los sistemas animales que intentan modelar la enfermedad humana.

Los campos de la microbiología y la neurociencia, junto con otras disciplinas, deben seguir colaborando en el desarrollo de enfoques exhaustivos y relevantes para determinar mecanismos de acción ante los resultados que actualmente siguen siendo observacionales, así como en los esfuerzos para implementar estos descubrimientos en la mejora de la salud humana. Una visión integradora y moderna de los trastornos cerebrales clásicos como afecciones de todo el cuerpo, que reconozca el importante papel del tracto gastrointestinal, puede conducir a estrategias dirigidas a la modulación de la microbiota intestinal para proporcionar nuevas opciones terapéuticas, seguras y eficaces para el mejor tratamiento de enfermedades neuropsiquiátricas y neurodegenerativas.

References

- Adams, J. B., Johansen, L. J., Powell, L. D., Quig, D., & Rubin, R. A. (2011). Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism – comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterology*, *11*. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-11-22>
- Alamoudi, M. U., Hosie, S., Shindler, A. E., Wood, J. L., Franks, A. E., & Hill-Yardin, E. L. (2022). Comparing the Gut Microbiome in Autism and Pre-clinical Models: A Systematic Review. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *12*. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2022.905841>
- Attlee, A., Kassem, H., Hashim, M., & Obaid, R. S. (2015). Physical Status and Feeding Behavior of Children with Autism. *Indian Journal of Pediatrics*, *82*(8), 682–687. <https://doi.org/10.1007/s12098-015-1696-4>

- Bastiaanssen, T. F. S., Cowan, C. S. M., Claesson, M. J., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2019). Making Sense of... the Microbiome in Psychiatry. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *22*(1), 37–52. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy067>
- Blandini, F., Nappi, G., Tassorelli, C., & Martignoni, E. (2000). Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology*, *62*(1), 63–88. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(99\)00067-2](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(99)00067-2)
- Casanova, M. F., El-Baz, A. S., Kamat, S. S., Dombroski, B. A., Khalifa, F., Elnakib, A., Soliman, A., Allison-McNutt, A., & Switala, A. E. (2013). Focal cortical dysplasias in autism spectrum disorders. *Acta Neuropathologica Communications*, *1*(1). <https://doi.org/10.1186/2051-5960-1-67>
- Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Sandhu, K., V., P., & Dinan, T. G. (2020). The gut microbiome in neurological disorders. *Lancet Neurol*, *19*(2), 179–94. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30356-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30356-4)
- Gorrindo, P., Williams, K. C., Lee, E. B., Walker, L. S., McGrew, S. G., & Levitt, P. (2012). Gastrointestinal dysfunction in autism: Parental report, clinical evaluation, and associated factors. *Autism Research*, *5*(2), 101–108. <https://doi.org/10.1002/aur.237>
- Hervás, A., & Rueda, I. (2018). Alteraciones de conducta en los trastornos del espectro autista. *Revista de Neurología*, *66*(S01), 31–38. <https://doi.org/10.33588/rn.66S01.2018031>
- Lord, C., Elsabbagh, M., Baird, G., & Veenstra-Vanderweele, J. (2018). Autism spectrum disorder. *Lancet*, *392*(10146), 508–520. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31129-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31129-2)
- Margolis, K. G., Cryan, J. F., & Mayer, E. A. (2021). The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology*, *160*(5), 1486–1501. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.066>
- Morais, L. H., Schreiber, H. L., & Mazmanian, S. K. (2021). The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Microbiol*, *19*(4), 241–255. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00460-0>
- Rekdal, V. M., Bess, E. N., Bisanz, J. E., Turnbaugh, P., J., & Balskus, E. P. (2019). Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism. *Science*, *364*(6445), 1055. <https://doi.org/10.1126/science.aau6323>
- Saavedra Moreno, J. S., Millán, P. A., & Buriticá Henao, O. F. (2019). Introducción, epidemiología y diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. *Acta neurológica colombiana*, *35*(3 supl. 1), 2–10. <https://doi.org/10.22379/24224022244>
- Sharon, G., Cruz, N. J., Kang, D. W., Gandal, M. J., Wang, B., Kim, Y. M., Zink, E. M., Casey, C. P., Taylor, B. C., Lane, C. J., Bramer, L. M., Isern, N. G., Hoyt, D. W., Noecker, C., Sweredoski, M. J., Moradian, A., Borenstein, E., Jansson, J. K., Knight, R., & Mazmanian, S. K. (2019). Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice. *Cell*, *177*(6), 1600–1618. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.05.004>
- Strandwitz, P., Kim, K. H., Terekhova, D., Liu, J. K., Sharma, A., Levering, J., McDonald, D., Dietrich, D., R., R. T., A., L., Mroue, N., Liston, C., Stewart, E. J., Dubin, M. J., Zengler, K., Knight, R., Gilbert, J. A., Clardy, J., & Lewis, K. (2018). GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota. *Nature Microbiology*, *4*(3), 396–403. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0307-3>
- Van Kessel, S. P., Frye, A. K., El-Gendy, A. O., Castejon, M., Keshavarzian, A., Dijk, G., & El Aidy, S. (2019). Gut bacterial tyrosine decarboxylases restrict levels of levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Nature Communications*, *10*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08294-y>
- Vuong, H. E., & Hsiao, E. Y. (2017). Emerging Roles for the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder. *Biological Psychiatry*, *81*(5), 411–423. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.08.024>
- Weintraub, D., & Mamikonyan, E. (2019). The Neuropsychiatry of Parkinson Disease: A Perfect Storm. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *27*(9), 998–1018. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.03.002>
- Zeidan, J., Fombonne, E., Scora, J., Ibrahim, A., Durkin, M. S., Saxena, S., Yusuf, A., Shih, A., & Elsabbagh, M. (2022). Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Research*, *15*(5), 778–790. <https://doi.org/10.1002/aur.2696>