



# 3.Eje intestino- cerebro

Vías de señalización

**Ana Agustí Feliu**

Marzo 2022

# Contenido

|                                                        |                                      |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Introducción.....                                      | <b>¡Error! Marcador no definido.</b> |
| Nivel neuroanatómico .....                             | 4                                    |
| Sistema Nervioso Autónomo (SNA).....                   | 6                                    |
| Sistema Nervioso Entérico (SNE).....                   | 7                                    |
| Nervio vago (NV) .....                                 | 9                                    |
| Nivel Neuroendocrino .....                             | 11                                   |
| Eje Hipotálamo-hipofisario-Glándula Adrenal (HHA)..... | 11                                   |
| Nivel Inmunológico.....                                | 12                                   |

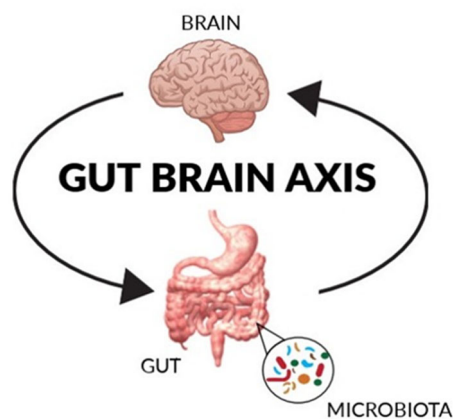
# Introducción

El cerebro es capaz de mandar señales al intestino y comunicarse con él, esto lo conocemos desde hace mucho tiempo, sin embargo, desde hace relativamente poco se sabe que la comunicación entre estos dos órganos es en realidad bidireccional. Es decir, que no solo el cerebro envía señales al intestino si no que el intestino es capaz de comunicarse con el cerebro enviando información valiosa para el organismo.

El intestino es llamado en ocasiones el “segundo cerebro”. Esta denominación viene dada por el hecho de que el intestino esta innervado por unos 200-600 millones de neuronas que conforman el sistema nervioso entérico (SNE) en el ser humano. Aunque esta cifra parece muy alta no lo es si lo comparamos con los 86 mil millones de neuronas que contiene nuestro cerebro. Además, el SNE tiene la capacidad de gobernar al intestino de forma autónoma, es decir que no necesita al cerebro para que le diga lo que tiene que hacer a diferencia del resto de órganos de nuestro cuerpo. Aunque el sistema nervioso central, obviamente, también participa en las funciones del intestino.

¿Cómo se produce esta comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro?  
¿Qué sistemas están implicados? ¿Por qué es importante esta comunicación?  
¿Participa la microbiota? ¿Existen enfermedades cuyos mecanismos están mediados por el eje intestino-cerebro?

En esta segunda parte del curso vamos a tratar de responder a preguntas como estas.



La principal función del eje intestino-cerebro es mantener la homeostasis y para cumplir con esta misión estos dos órganos se comunican a través de diferentes vías de señalización que comunican el sistema nervioso con el endocrino y el sistema inmune. En esta comunicación existe una pieza clave que es la microbiota.

La comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro se organiza en 4 niveles: nivel neuroanatómico, nivel neuroendocrino, nivel inmunológico y un nivel indirecto que sería a través de neurotransmisores, neuropéptidos y productos derivados de microorganismos.

### **1. Nivel Neuroanatómico**

El intestino puede comunicarse con el cerebro en este nivel a través de 2 vías de señalización:

- Primera vía de señalización: es directa y bidireccional entre el intestino y el cerebro. Está compuesta por el nervio vago (NV) y el sistema nervioso autónomo (SNA) en la médula espinal.
- Segunda vía de señalización: indirecta y consiste en conexiones entre el SNE en el intestino, el SNA y el NV en la médula espinal.

### **2. Nivel Neuroendocrino**

Este nivel está formado por el eje hipotálamo-hipófisis-glándula adrenal (HHA) cuya activación produce liberación de glucocorticoides.

### **3. Nivel Inmunológico**

En este nivel los principales jugadores son las citoquinas pro y antiinflamatorias.

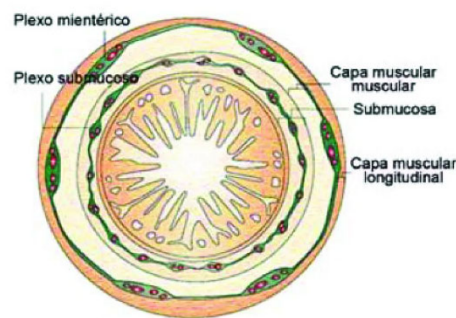
### **4. Nivel “indirecto”**

Participan desde neurotransmisores, neuropéptidos a productos producidos por los microorganismos. Metabolitos derivados del microbioma, como los AGCC, metabolitos del triptófano y ácido retinoico median en gran medida la interacción entre la microbiota y el sistema inmune.

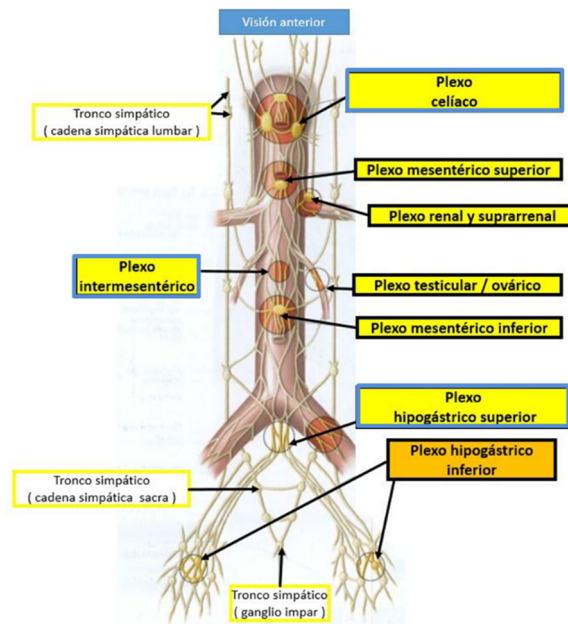
# Nivel neuroanatómico

La vía de señalización neuroanatómica controla las funciones del intestino y está organizada a su vez en 4 niveles:

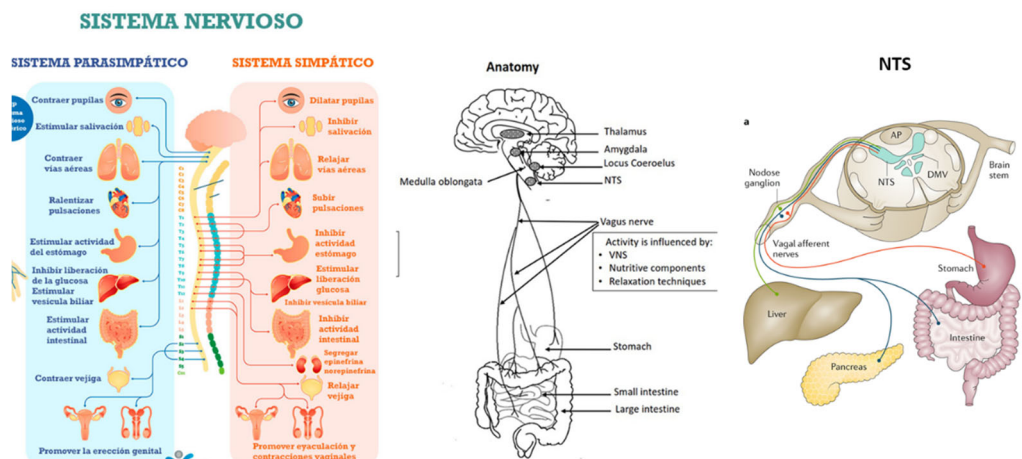
- Primer nivel: formado por SNE que incluye - ganglio mientérico (plexo)
  - ganglio submucoso (plexo)
  - células gliales del intestino



- Segundo nivel: formado por los ganglios prevertebrales que regulan las respuestas reflejas viscerales periféricas. Los ganglios prevertebrales son ganglios del sistema nervioso simpático situados por delante de la columna vertebral. Son responsables de la inervación de la cavidad abdominal y de la cavidad pélvica.  
Se distinguen 3 divisiones principales: plexo celiaco, plexo intermesentérico o aórtico y plexo hipogástrico abdominal.



- Tercer nivel: es el formado por el SNA en la médula espinal (desde T5- L2 el sistema nervioso simpático y S2-S4 sistema nervioso parasimpático), el núcleo del tracto solitario (NTS) y núcleo dorsal motor del NV que reciben y envían fibras aferentes y eferentes del NV respectivamente.



- Cuarto nivel: núcleos cerebrales

Para poder comprender el funcionamiento de estas vías de comunicación dentro del nivel neuroanatómico estudiaremos cada sistema de forma individual.

## Sistema Nervioso Autónomo (SNA)

El SNA es la parte del sistema nervioso encargada de controlar todas aquellas funciones vitales de las que no somos conscientes como los latidos del corazón, la vasodilatación y vasoconstricción de las venas, dilatación y contracción de la pupila, etc. Desempeña un papel central en el mantenimiento de la homeostasis y regula casi todos los órganos del cuerpo.

El SNA lo podemos dividir en el sistema nervioso simpático y en el parasimpático. En la mayor parte de los órganos, el sistema nervioso simpático y parasimpático produce funcionalmente efectos opuestos y pueden considerarse en términos simples como antagonistas fisiológicos.

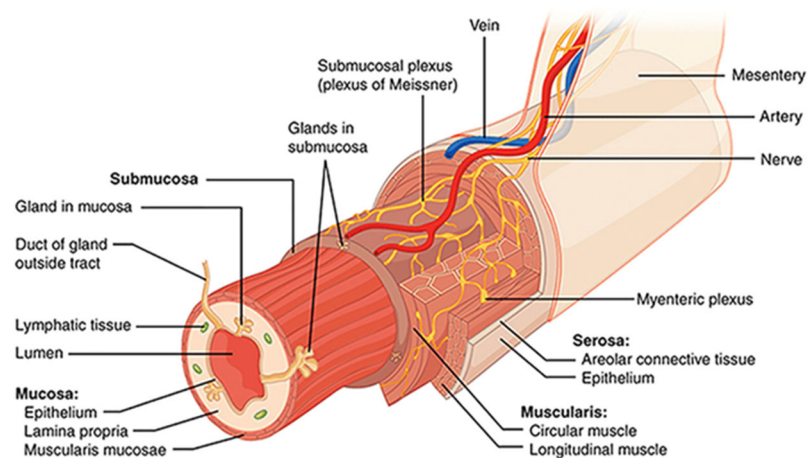
El sistema nervioso simpático se activa en respuesta a una situación de estrés produciendo una respuesta coordinada de “huida o lucha”. Por ejemplo, si un tigre te persigue en la selva se activa el simpático produciendo una serie de respuestas coordinadas como dilatación de la pupila, reduciendo secreciones de glándulas lacrimales y salivares, aumentando la frecuencia cardiaca, dilatando los bronquios, inhibiendo la digestión, estimulando la producción de glucosa en el hígado, etc. Los principales neurotransmisores implicados son la noradrenalina y la adrenalina.

El sistema nervioso parasimpático ejerce el efecto contrario al del simpático en muchos órganos por lo que lo asociaríamos a una acción inhibitoria o más bien a situaciones de relajación. Su activación es responsable de la contracción de la pupila, de la disminución de la frecuencia y fuerza de la contracción del corazón, contrae los bronquios, estimula salivación, estimula la digestión, estimulación del peristaltismo intestinal, relajación de los esfínteres gastrointestinales, broncoconstricción, relajación del esfínter uretral y contracción del músculo detrusor de la vejiga. El principal neurotransmisor implicado es la acetilcolina (Ach) que se une a receptores nicotínicos y muscarínicos.

| Funciones del sistema nervioso autónomo                                           |                             |                                                  |                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                                                                                   | Estructura                  | Efecto simpático                                 | Efecto parasimpático                               |
|  | Iris del ojo                | Dilata la pupila                                 | Contrae la pupila                                  |
|                                                                                   | Músculo ciliar del ojo      | Relaja                                           | Contrae                                            |
|                                                                                   | Glándulas salivales         | Reduce la secreción                              | Aumenta la secreción                               |
|  | Glándula lagrimal           | Reduce la secreción                              | Aumenta la secreción                               |
|                                                                                   | Corazón                     | Aumenta la frecuencia y fuerza de la contracción | Disminuye la frecuencia y fuerza de la contracción |
|  | Bronquios                   | Dilata                                           | Contrae                                            |
|                                                                                   | Aparato digestivo           | Disminuye la motilidad                           | Aumenta la motilidad                               |
|                                                                                   | Glándulas sudoríparas       | Aumenta la secreción                             |                                                    |
|  | Músculos erectores del pelo | Contrae                                          |                                                    |
|                                                                                   |                             |                                                  |                                                    |

## Sistema Nervioso Entérico (SNE)

El SNE que contiene entre 200-600 millones de neuronas, controla varias funciones de la musculatura lisa, de la microcirculación local y del transporte transepitelial, además de ser responsable de importantes reflejos como son el reflejo peristáltico y el complejo motor migratorio. Aunque es altamente autónomo, el SNE mantiene estrechas conexiones con el SNC. De hecho, esta red neuronal es capaz de actuar en parte independientemente del encéfalo



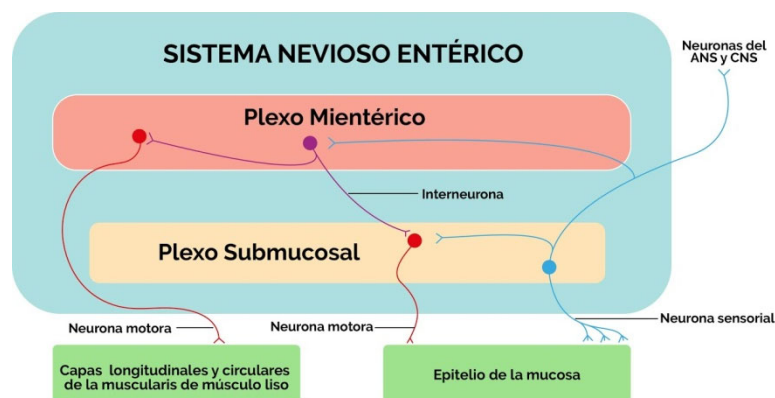
El SNE es una estructura altamente compleja y aunque es una subdivisión del SNA lo estudiaremos de forma independiente. Este sistema se encarga de controlar

directamente el aparato digestivo enviando señales de hambre y saciedad. El SNE se encuentra en las envolturas del esófago, estómago, intestino delgado y colon. Es el principal responsable de descomponer eficientemente las partículas y extraer los nutrientes, así como mantener un microbioma luminal saludable.

Sus características morfológicas y funcionales son similares en parte a las del SNC. Las neuronas del SNE están organizadas en dos tipos de ganglios: plexo mientérico y plexo submucoso. Dentro del plexo hay diferentes poblaciones de neuronas (moto neuronas, neuronas sensoriales e interneuronas entéricas) que trabajan juntas para regular funciones importantes del tracto gastrointestinal (GI).

Por tanto, podemos decir que el SNE tiene 3 tipos de neuronas según su función:

- a) Neuronas sensoriales: tienen receptores capaces de responder a cambios de energía química, térmica o mecánica, transformando estos cambios en señales eléctricas.
- b) Interneuronas: generan múltiples sinapsis entre si dando lugar a circuitos integrados que descifran y procesan información que proviene de las neuronas sensoriales.
- c) Neuronas motoras: son las neuronas efectoras ya que transmiten la información a los distintos efectores (vascular, muscular y epitelio) pudiendo ejercer acciones estimuladoras o inhibitorias.



El plexo submucoso se localiza en la submucosa y es una red continua desde el esófago hasta el esfínter anal. En este plexo tenemos neuronas sensoriales o aferentes que transmiten información desde los receptores u órganos hasta el SNC así como motoneuronas o neuronas eferentes que transmiten información del SNC hacia efectores como músculos o glándulas. Se encarga de la regulación de la

secreción de hormonas, enzimas y todo tipo de sustancia secretada por las diferentes glándulas que se encuentran a lo largo del tubo digestivo.

El plexo mientérico posee interneuronas y glía. Se encuentra entre las capas musculares circular y longitudinal del intestino. Se encarga de los movimientos intrínsecos gastrointestinales.

El SNE se protege del contenido de la luz intestinal gracias a la barrera epitelial, la capa mucosa y la secreción de iones y fluidos, por lo tanto, está separado de la microbiota. De todos modos, la microbiota se comunica directa o indirectamente con el SNE por varios mecanismos.

Como ya hemos dicho el SNE es autónomo, es decir, que podría dirigir la función GI sin el comando SNC. Sin embargo, existe una comunicación bidireccional entre el SNE y el SNC a través de la vía parasimpática y simpática, lo que significa que las señales del cerebro pueden afectar las funciones motora, sensorial y secretora del tracto GI y, en contraposición, las señales viscerales del tracto GI puede afectar al cerebro.

Los neurotransmisores asociados al SNE son los mismos que los del SNC. Los neurotransmisores más relevantes liberados por las motoneuronas excitatorias son la Ach (actúa a muchos niveles, su función es excitatoria) y la sustancia P (neuropéptido que actúa como neurotransmisor y neuromodulador, está asociado a la percepción del dolor). Los neurotransmisores más importantes presentes en las neuronas inhibitorias son el péptido vasoactivo intestinal (VIP), ATP y Óxido nítrico (ON).

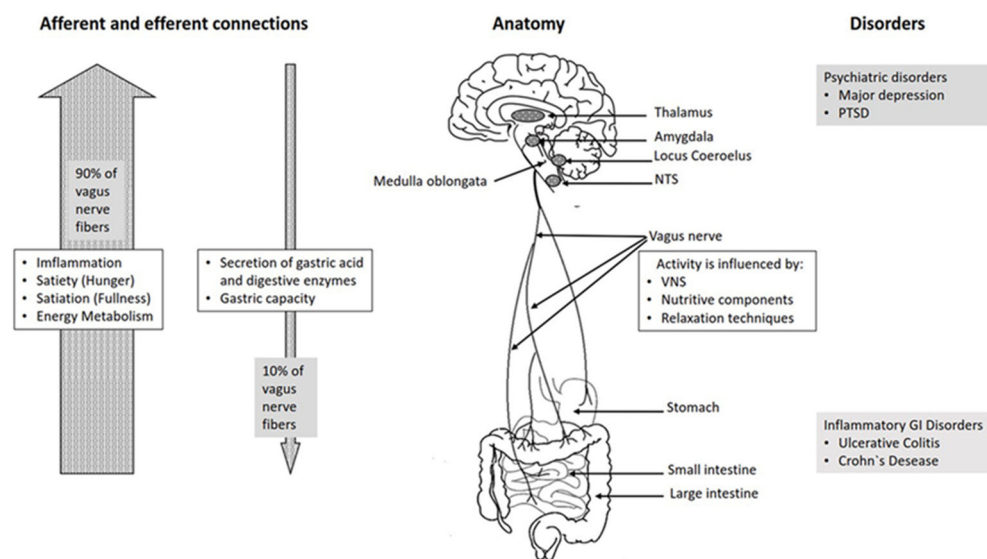
## Nervio vago (NV)

### **El nervio vago conecta el SNC y el SNE**

El eje intestino-cerebro es la conexión entre el SNC y el SNE. Esta comunicación bidireccional entre el cerebro y el tracto gastrointestinal es responsable de controlar la homeostasis fisiológica y conectar las áreas emocionales y cognitivas del cerebro con las funciones intestinales periféricas, como la activación inmunitaria, la permeabilidad intestinal, el reflejo entérico y la señalización enteroendocrina.

Este eje está formado por el cerebro, la médula espinal, el sistema nervioso autónomo (simpático, parasimpático y SNE) y el eje hipotálamo-hipófisis-

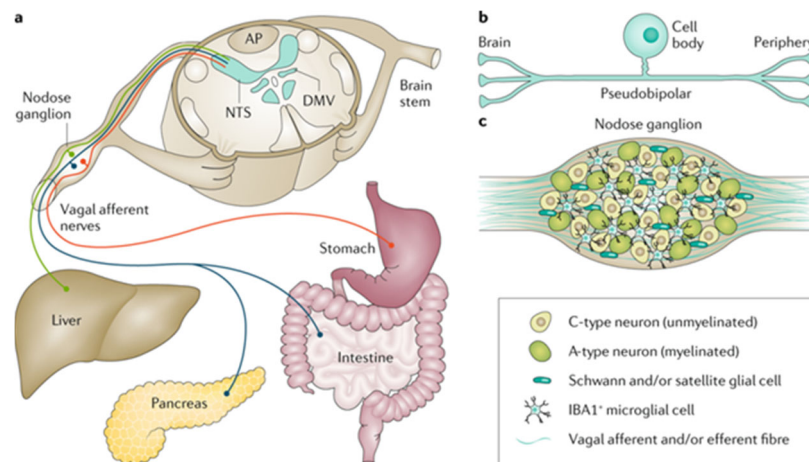
suprarrenal (HHA). Las eferencias vagales envían las señales "hacia abajo" desde el cerebro hasta el intestino a través de las fibras eferentes, que representan el 10-20% de todas las fibras. Las señales que envían estas eferencias están relacionadas por ejemplo con la secreción de ácido gástrico y enzimas digestivas entre otras. Las aferencias vagales envían señales "hacia arriba" desde la pared intestinal hasta el cerebro y representan el 80-90% de todas las fibras. Las señales que envían estas aferencias son por ejemplo señales de saciedad o de hambre, información acerca de la inflamación o de la energía del metabolismo.



## Comunicación bidireccional

El NV transporta una amplia gama de señales desde el sistema digestivo y los órganos hasta el cerebro y viceversa. Es el décimo nervio craneal. En el cuello, el NV proporciona la innervación necesaria a la mayoría de los músculos de la faringe y la laringe, que son responsables de la deglución y la vocalización. En el tórax proporciona el principal suministro parasimpático al corazón y estimula la reducción de la frecuencia cardíaca. En el intestino, el NV regula la contracción de los músculos lisos y la secreción glandular.

Las fibras eferentes vagales inervan la capa muscular (lamina propria) y la capa mucosa (muscularis externa). Los cuerpos de las células aferentes sensoriales están localizados en el ganglio nodoso y envían información al núcleo del tracto solitario (NTS). El NTS proyecta la información sensorial vagal a varias regiones del SNC, como el locus coeruleus (LC), la médula ventrolateral rostral, la amígdala y el tálamo.



El NV es responsable de la regulación de las funciones de los órganos internos, como la digestión, el ritmo cardíaco y la respiración, así como la actividad vasomotora y ciertos actos reflejos, como la tos, los estornudos, la deglución y los vómitos. Su activación produce la liberación de acetilcolina (ACh). La ACh se une a receptores nicotínicos y muscarínicos y estimula la contracción muscular.

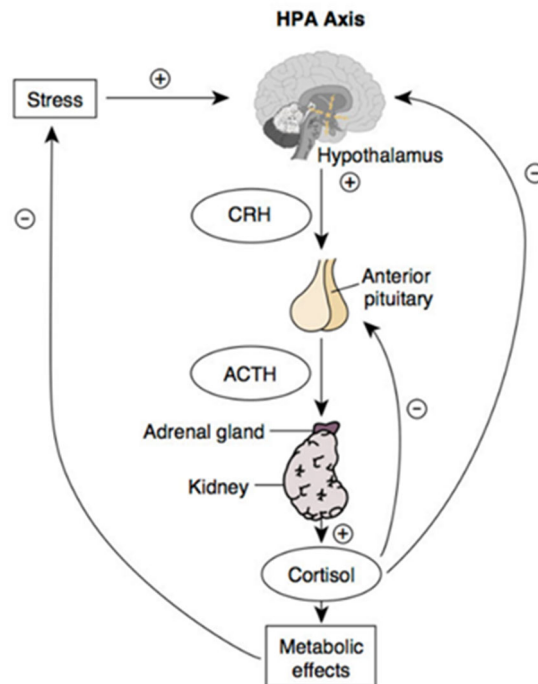
## Nivel Neuroendocrino

### Eje Hipotálamo-hipofisario-Glándula Adrenal (HHA)

Las vías aferentes vagales están implicadas en la activación/regulación del eje HHA, que coordina la respuesta adaptativa del organismo al estrés. El estrés puede ser de diferentes tipos, como el estrés ambiental o niveles elevados de citoquinas proinflamatorias en sangre. En cualquier caso, el estrés activa el eje HHA mediante la secreción del factor liberador de corticotropina (CRF) del hipotálamo. La liberación de CRF estimula la secreción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) desde la glándula pituitaria o hipófisis. Esta estimulación, a su vez, conduce a la liberación de cortisol de las glándulas suprarrenales. El cortisol es una importante hormona del estrés que afecta a muchos órganos como el cerebro, los huesos, los músculos y la grasa corporal.

Las vías de señalización neural (vago) y hormonal (eje HHA) se combinan para permitir que el cerebro influya en las actividades de las células efectoras del

intestino, como las células inmunitarias, células epiteliales, neuronas entéricas, células musculares lisas, células intersticiales de Cajal y las células enterocromafines. Estas células, por otra parte, están bajo la influencia de la microbiota intestinal.



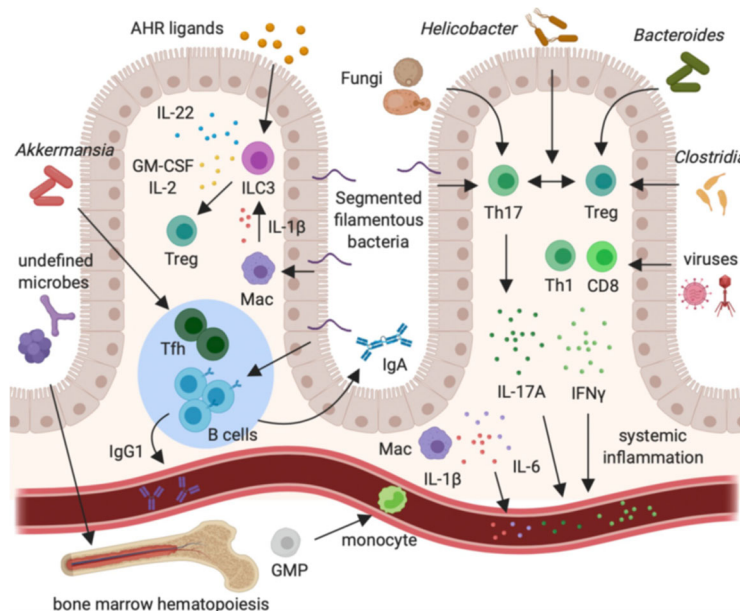
## Nivel Inmunológico

El sistema inmunitario mucoso (intestino), periférico y central están en constante comunicación con la microbiota intestinal. Los diferentes microorganismos que conforman la microbiota intestinal participan limitando la invasión por agentes patógenos y preparan al hospedador para generar una respuesta inmunitaria protectora. La lámina propia y las estructuras linfoides asociadas al intestino que se encuentran a lo largo del tracto gastrointestinal forman parte del sistema inmunitario de la mucosa, que proporciona inmunidad protectora contra multitud de amenazas microbianas.

Diferentes estudios muestran que la microbiota regula tanto la inmunidad innata como la adaptativa y es capaz de modular la funcionalidad del sistema inmune del

huésped frente a patógenos y a su vez “entrenar” al sistema inmune para generar tolerancia frente a estímulos no patógenos.

La microbiota intestinal es un potente regulador de la respuesta inmunitaria del huésped ya que algunas especies bacterianas son capaces de regular la diferenciación de los linajes de células mieloides en la médula ósea y la función de los granulocitos maduros circulantes. Los macrófagos detectan la colonización microbiana mediante receptores de reconocimiento de patrones y liberan citoquinas para regular las respuestas de las células linfoides innatas del grupo 3 (ILC3) y de las células T reguladoras (Treg). *Akkermansia* y otras bacterias son capaces de promover la producción de inmunoglobulina G (IgG1) e IgA por parte de los linfocitos B. *Helicobacter*, *Bacteroides*, *Clostridia* y los hongos autóctonos colectivamente mantienen el equilibrio entre los linfocitos T helper 17 (Th17) proinflamatorios y los Linfocitos Treg antiinflamatorios. Durante la inflamación intestinal crónica, la pérdida de la integridad de la barrera intestinal puede activar a las células inmunitarias innatas y adaptativas para que liberen citoquinas proinflamatorias IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF $\alpha$  al sistema circulatorio, lo que conduce a una inflamación sistémica.



Por otro lado, se ha demostrado que los efectos inmunomoduladores de la microbiota intestinal tienen un efecto más allá del tracto gastrointestinal. La interacción entre el sistema inmune y la microbiota tiene un papel relevante en enfermedades que cursan con neuroinflamación, así como en enfermedades neuropsiquiátricas.

# Papel de la microbiota en el eje intestino-cerebro

La microbiota intestinal tiene un impacto importante en el eje intestino-cerebro interactuando no sólo de forma local con las células intestinales y el SNE, sino también influyendo directamente en los sistemas neuroendocrino y metabólico. Existen diversos estudios que corroboran el papel de la microbiota sobre la ansiedad y el comportamiento depresivo. Los estudios realizados en animales sin gérmenes (Germ-free) demostraron que la microbiota influye en la respuesta al estrés regulando la función del eje HHA.

Actualmente el mecanismo exacto a través del cual el intestino se comunica con el cerebro no está totalmente claro. Sin embargo, se sabe que la microbiota intestinal ejerce efectos en el cerebro, pero no solo a través del sistema nervioso (nivel neuroanatómico), sino también a través del sistema endocrino (eje HHA), inmunitario y metabólico. La microbiota se considera un factor independiente ya que se puede modificar intencionadamente.

La microbiota produce diferentes moléculas que pueden afectar a la función cerebral como son: neurotransmisores (aminas biógenas, acetilcolina y ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA)), AGCC, indoles (triptófano y sus metabolitos), ácidos biliares, colina y metabolitos, lactato y vitaminas. Muchos de los principales neurotransmisores presentes en el cerebro (por ejemplo, noradrenalina, 5-HT, acetilcolina, GABA) también están presentes en el intestino, y la ausencia del microbioma intestinal (por ejemplo, en roedores libres de gérmenes) resulta en una reducción de los niveles intestinales de noradrenalina, 5-HT y GABA.

## Bibliografía:

1. Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol.* 2011 Dec 7; 2:94. doi: 10.3389/fphys.2011.00094. PMID: 22162969; PMCID: PMC3232439.

2. Wang HX, Wang YP. Gut Microbiota-brain Axis. *Chin Med J (Engl)*. 2016 Oct 5;129(19):2373-80. doi: 10.4103/0366-6999.190667. PMID: 27647198; PMCID: PMC5040025.
3. Fung TC. The microbiota-immune axis as a central mediator of gut-brain communication. *Neurobiol Dis*. 2020 Mar; 136:104714. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104714. Epub 2019 Dec 14. PMID: 31846737.
4. Foster JA, Baker GB, Dursun SM. The Relationship Between the Gut Microbiome-Immune System-Brain Axis and Major Depressive Disorder. *Front Neurol*. 2021 Sep 28; 12:721126. doi: 10.3389/fneur.2021.721126. PMID: 34650506; PMCID: PMC8508781.
5. Makris AP, Karianaki M, Tsamis KI, Paschou SA. The role of the gut-brain axis in depression: endocrine, neural, and immune pathways. *Hormones (Athens)*. 2021 Mar;20(1):1-12. doi: 10.1007/s42000-020-00236-4. Epub 2020 Aug 21. Erratum in: *Hormones (Athens)*. 2020 Dec 11;; PMID: 32827123.
6. Breit S, Kupferberg A, Rogler G, Hasler G. Vagus Nerve as Modulator of the Brain-Gut Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders. *Front Psychiatry*. 2018 Mar 13; 9:44. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00044. PMID: 29593576; PMCID: PMC5859128.