



4. Microbiota, metabolismo y sistema endocrino

Ana Agustí Feliu

Marzo 2021

Contenido

Introducción	¡Error! Marcador no definido.
Regulación del equilibrio energético	¡Error! Marcador no definido.
Metabolitos microbianos que interaccionan con células del huésped	5
Obesidad.....	6
Mecanismo común en la obesidad y enfermedades asociadas	7
Obesidad y alteraciones de la microbiota	8
La obesidad y el eje intestino-cerebro	9
Diabetes tipo 2.....	10
DT2 y alteraciones de la microbiota.....	11
Mecanismos de la microbiota que pueden afectar al metabolismo en DT...	12

Introducción

La comunicación entre el sistema nervioso central (SNC) y el intestino está mediada por la secreción de moléculas por parte de neuronas, células inmunitarias y las células enterocromafines (del epitelio gastrointestinal). Todas estas células están reguladas por el cerebro y además tienen una gran influencia sobre la microbiota intestinal. El SNC, formado por el cerebro y la médula espinal, es el responsable de integrar y coordinar toda la información corporal. Como se ha explicado anteriormente, existe una comunicación bidireccional del intestino al SNC y del SNC al intestino a través de aferencias y eferencias neuronales, endocrinas, así como señales inmunológicas. Esta comunicación regula el equilibrio energético mediante señales de apetito o saciedad, entre otras.

La microbiota intestinal juega por tanto un papel relevante en el metabolismo del hospedador. Esto se sabe, por ejemplo, porque existen diferentes estudios en los que se ha realizado una transferencia de microbiota de personas obesas o delgadas a ratones libres de gérmenes que no tienen una microbiota nativa y el resultado fue siempre que los ratones desarrollan el fenotipo metabólico del donante. Lo que demuestra que la microbiota juega un papel absolutamente relevante. El microbioma intestinal contribuye significativamente al almacenamiento de energía del huésped al convertir fuentes de nutrientes inaccesibles, como los polisacáridos de las plantas y otros carbohidratos complejos, en metabolitos fácilmente absorbibles. Además, se ha establecido un vínculo entre el microbioma intestinal y la liberación de varias hormonas intestinales que son importantes reguladores del metabolismo periférico.

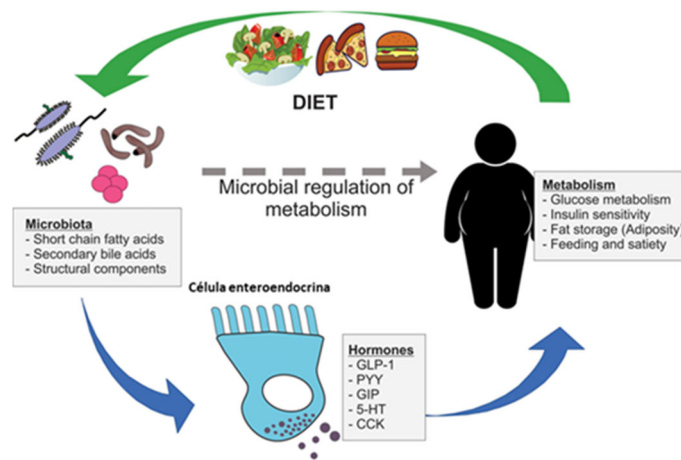
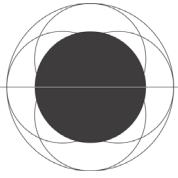
Dentro de la mucosa intestinal, las células enteroendocrinas (EE) especializadas sintetizan y secretan varias hormonas que facilitan una serie de procesos fisiológicos clave. En conjunto, las células EE constituyen el mayor órgano endocrino del cuerpo, a pesar de constituir menos del 1% de la población total de células epiteliales del intestino. Existe un amplio número de subpoblaciones de células EE, en función de su perfil de expresión hormonal. Las células EE tienen la capacidad de percibir el entorno nutricional luminal del intestino y responder de forma diferencial en función de los diferentes compuestos dietéticos y de las condiciones lumbales del intestino. Cada vez hay más pruebas de que el microbioma intestinal influye en la liberación de hormonas de las células EE, con consecuencias para el metabolismo del huésped y la progresión de la enfermedad metabólica. También hay pruebas recientes de que la liberación de hormonas

intestinales mediada por el microbioma puede influir en otros tipos de células EE, lo que demuestra la complejidad que supone la relación entre el microbioma intestinal, la liberación de hormonas intestinales y el metabolismo del huésped.

Regulación del equilibrio energético

La regulación del equilibrio energético es un proceso esencial para el correcto funcionamiento del organismo. Este equilibrio depende de la cantidad de energía almacenada en forma de grasa corporal y el catabolismo de esta. Este equilibrio es posible gracias a la coordinación de diferentes sistemas que van desde el SNC hasta la unidad básica del tejido adiposo, el adipocito.

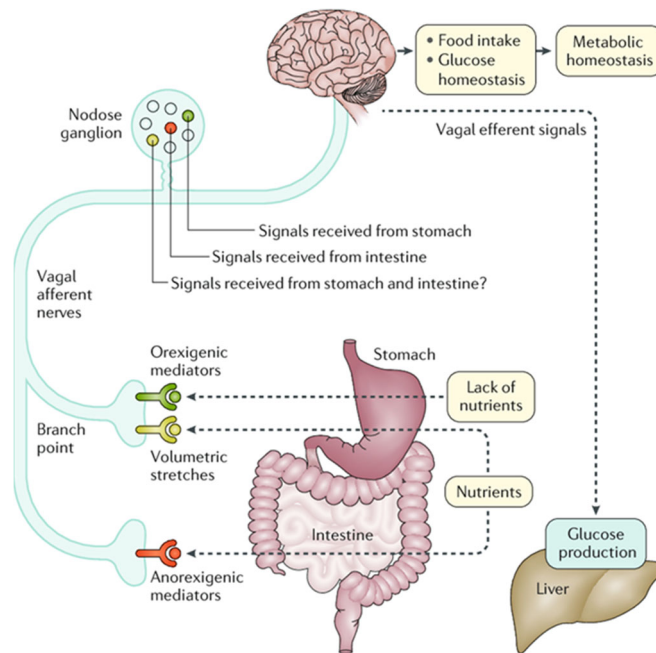
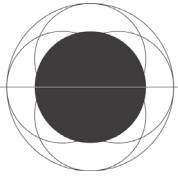
La microbiota también participa en la regulación de este equilibrio y por tanto del metabolismo del huésped. La microbiota intestinal envía señales a las células EE cercanas a través de una serie de metabolitos microbianos, como los AGCC y los ácidos biliares secundarios, y componentes estructurales. Estas células EE liberan importantes hormonas metabólicamente activas, como péptido similar al Glucagón tipo 1 (GLP-1), péptido YY (PYY), polipéptido inhibidor gástrico (GIP), serotonina (5-HT) y colecistoquinina (CCK), que influyen en procesos metabólicos clave, como el metabolismo de la glucosa, la sensibilidad a la insulina, la adiposidad y el comportamiento alimentario. A su vez, los componentes de la dieta influyen en la composición de la microbiota intestinal, lo que puede tener consecuencias posteriores en la secreción de hormonas intestinales y en el metabolismo del huésped.



Estas hormonas las podemos dividir entre hormonas que producen señales de saciedad (anorexigénicas) que nos indican que tenemos que parar de comer o bien hormonas que producen apetito que indican que hay que comer (orexigénicas). La liberación de estas hormonas está muy asociada a la ingesta, así como a las necesidades energéticas del organismo, aunque también a la presencia o no de AGCC.

Las hormonas anorexigénicas son: PYY, GLP-1, GIP, CCK, insulina, leptina, glucagón. Estas hormonas junto con los neuropéptidos precursores de proteínas como la proopiomelanocortina (POMC) y Transcripción regulada de cocaína y anfetamina (CART) se liberan en el intestino tras las comidas para enviar señales de saciedad a través de las aferencias vagales hasta el cerebro.

Las hormonas orexigénicas son: grelina y los neuropéptidos precursores de proteínas como neuropéptido Y (NPY), proteína relacionada con el agutí (AgRP), Orexina A, MHC.



Metabolitos microbianos que interaccionan con células del huésped

AGCC

Los AGCC son un producto generado por algunas bacterias de la microbiota y se producen como consecuencia de la digestión de polisacáridos no digeribles o prebióticos como por ejemplo, la oligofructosa o la inulina. Los principales AGCC son el butirato, el propionato y el acetato. Receptores situados en las células EE permiten detectar la presencia de AGCC en el lumen. Esto produce una respuesta por parte de las células EE liberando una serie de hormonas metabólicamente activas.

Ácidos biliares

Los ácidos biliares también muestran un papel importante en la regulación del metabolismo a través de su unión a receptores específicos como el receptor X

Farnesoide (FXR) que participa en la producción de colesterol, en el metabolismo de la glucosa y en la síntesis de ácidos biliares o el TGR5 (receptor acoplado a la proteína G específico para los ácidos biliares) que interviene en el gasto energético en el tejido adiposo marrón, la prevención de la obesidad y la resistencia a la insulina. Además, la microbiota está implicada en la síntesis de ácidos biliares y convierte los ácidos biliares primarios en ácidos biliares secundarios.

Componentes estructurales microbianos

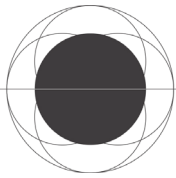
Los componentes estructurales de la membrana microbiana, como los flagelos y el lipopolisacárido (LPS) unido a la membrana, actúan como moléculas de señalización a través de proteínas de reconocimiento de patrones celulares (receptores). El LPS es un componente de la pared celular de las bacterias Gram-negativas (como los miembros del filo Bacteroidetes), y es un potente ligando para los receptores tipo Toll (TLR), especialmente el receptor tipo Toll 4 (TLR4). Los TLRs son inductores de la activación de la inmunidad y la inflamación. Estos receptores se expresan en células EE y la activación de este receptor desencadena la secreción de una serie de hormonas metabólicamente activas, como el GLP-1 y el PYY. Clínicamente, los niveles elevados de LPS (endotoxemia) están estrechamente relacionados con la obesidad y la resistencia a la insulina.

Obesidad

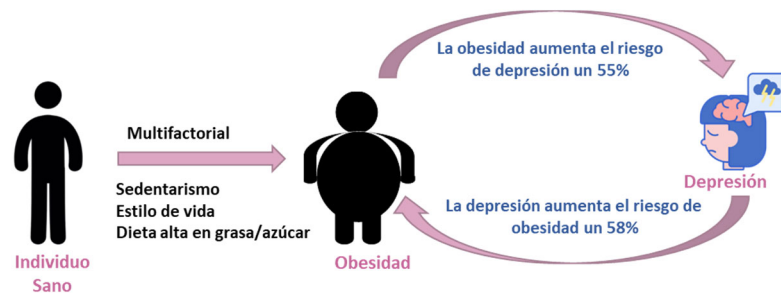
La obesidad sigue siendo uno de los principales problemas de salud pública debido a su elevada prevalencia y comorbilidades. La obesidad es una enfermedad multifactorial que depende de factores individuales intrínsecos, así como de variables ambientales. Se considera que el drástico aumento de la obesidad en los últimos 40 años es consecuencia de cambios en el estilo de vida, como el sedentarismo y las dietas ricas en grasas y carbohidratos.

Los datos proporcionados por la organización mundial de la salud indican que en 2016 el 39% de la población mundial adulta tenía sobrepeso y de estos más del 13% eran obesos. Entre los niños y adolescentes la prevalencia del sobrepeso se sitúa en torno al 18%. Para 2025, se prevé que la obesidad aumente en la mayoría de los países de Europa. Si se mantienen las tendencias actuales, se prevé que 33 de los 53 países tengan una prevalencia de obesidad del 20% o más.

La obesidad es una enfermedad crónica y un importante factor de riesgo para otras muchas enfermedades. El sobrepeso y la obesidad son responsables de



aproximadamente del 35% de todos los casos de cardiopatía isquémica, el 55% de hipertensión y alrededor del 80% de la diabetes tipo 2 (DT2).



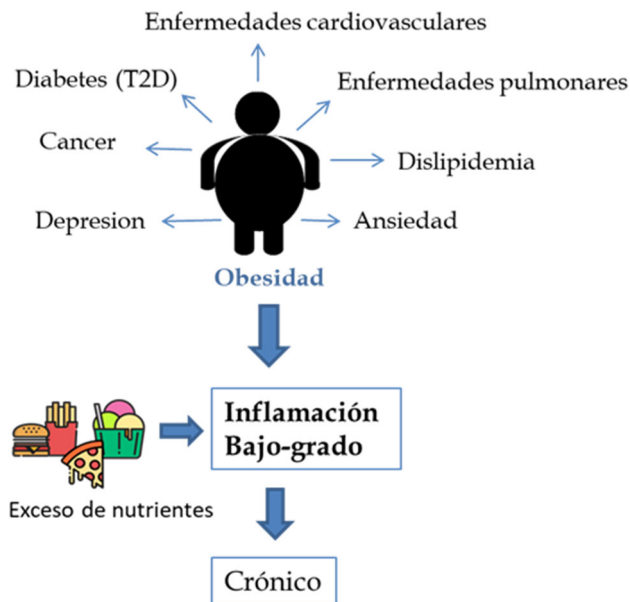
Estudios recientes indican que la obesidad es también un factor de riesgo de alteraciones neuroconductuales y trastornos psicológicos. Por ejemplo, existe una asociación bidireccional entre la obesidad y la depresión. La obesidad aumenta el riesgo de aparición de depresión en un 55% y la depresión aumenta el riesgo de padecer obesidad en un 58%.

Mecanismo común en la obesidad y enfermedades asociadas

La obesidad está asociada a enfermedades cardiovasculares, y también afecta a los tejidos que intervienen en la regulación de nutrientes, induciendo enfermedades como la Diabetes tipo 2 (DT2) o la dislipidemia (alteración de las concentraciones plasmáticas de lípidos). Además, también existen conexiones entre la obesidad y el riesgo de sufrir cáncer, enfermedades pulmonares o depresión y ansiedad.

¿Existe algún mecanismo común a todas estas enfermedades?

Los estudios apuntan a que una inflamación de bajo grado continua podría ser el mecanismo común a todas estas patologías. Se sabe que un exceso de nutrientes está vinculado a una activación de la inmunidad y la inflamación lo que conduce a una respuesta inflamatoria crónica de bajo grado típica en obesidad. De hecho, en los seres humanos, la concentración plasmática de LPS puede aumentar alrededor de un 50% (de 8,2 a 12,3 pg/ml) tras la ingestión de una sola comida rica en grasas.



Hace dos décadas ya sabíamos que los individuos obesos mostraban niveles elevados de $\text{TNF-}\alpha$ en sangre y tejidos adiposos. La reducción del peso corporal en estos sujetos era suficiente para mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir la expresión de $\text{TNF-}\alpha$ en los adipocitos. Estudios recientes demuestran que el aumento de la masa grasa potencia la secreción de citoquinas proinflamatorias. En cambio, los adipocitos de los individuos delgados secretan mayores cantidades de adipocinas antiinflamatorias, como la adiponectina, que aumentan la sensibilidad a la insulina y protege contra la DT2 y las enfermedades cardiovasculares.

Otro dato relevante es que en ratones obesos los macrófagos del tejido adiposo (ATM) cambian su activación al fenotipo de macrófagos M1 (o "activación clásica", que son principalmente proinflamatorios y participan en la inflamación y el daño tisular). Por el contrario, los macrófagos aislados de tejidos adiposos de ratones delgados expresan principalmente genes asociados al fenotipo de macrófago M2 (o "activación alternativa", que es principalmente antiinflamatoria y está implicada en la resolución de la inflamación y la reparación de los tejidos)

Obesidad y alteraciones de la microbiota

En los seres humanos con sobrepeso o bien con obesidad, la baja diversidad bacteriana fecal se asocia a una mayor adiposidad (acumulación de grasa) y a la

dislipidemia, al deterioro de la homeostasis de la glucosa y a la inflamación de bajo grado crónica.

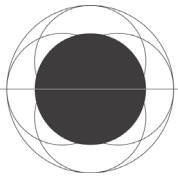
Estudios en humanos han demostrado que los individuos obesos presentan más Firmicutes y casi un 90% menos de Bacteroidetes que los individuos delgados. Además, cuando los voluntarios obesos modificaron su dieta a una dieta baja en grasas o en carbohidratos durante un año y perdieron hasta un 25% de su peso corporal, la proporción de Firmicutes en su colon disminuyó y la de Bacteroidetes aumentó. En otro estudio, demostraron que cambiando el contenido calórico de la dieta y la carga de nutrientes se producían cambios rápidos en la comunidad bacteriana intestinal. Además, la mayor ingesta calórica se asoció con un crecimiento del 20% de Firmicutes y una reducción del 20% de Bacteroidetes, lo que estaba directamente relacionado con el aumento de peso corporal.

Aun así, aunque otros estudios han encontrado cambios en la composición de la microbiota intestinal en individuos obesos, no se ha observado de forma consistente un aumento de la proporción Firmicutes: Bacteroidetes en la obesidad ni un aumento de la abundancia de Bacteroidetes durante la pérdida de peso. Existen diferentes factores que pueden generar confusión como la composición de la dieta, el contenido energético de la misma, el ayuno y el uso de antibióticos ya que afectan a la composición de la microbiota intestinal y pueden explicar las discrepancias entre los resultados de estos estudios.

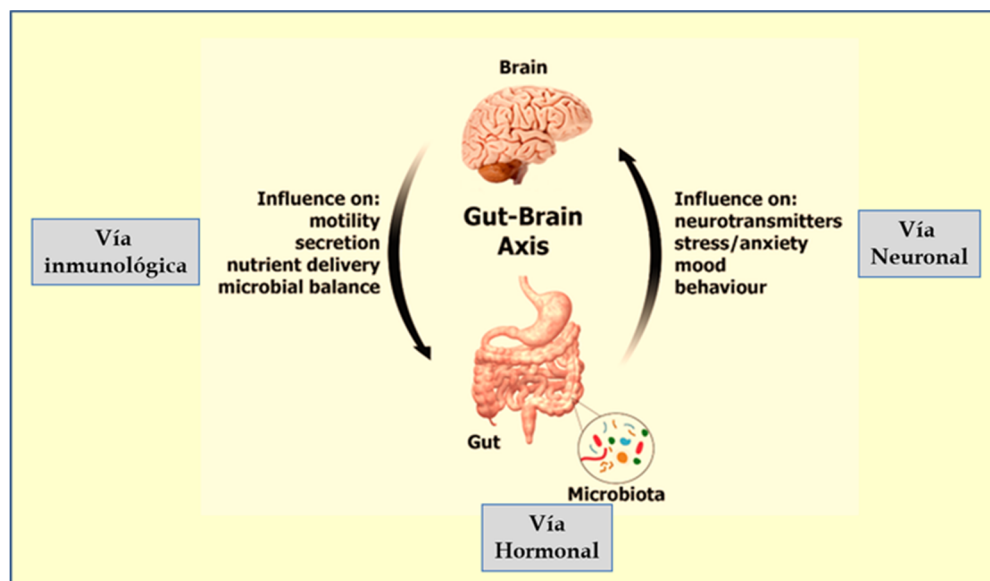
La obesidad y el eje intestino-cerebro

El eje intestino-cerebro es la comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro a través de la microbiota. La función principal del eje intestino-cerebro es mantener la homeostasis y en esta comunicación bidireccional participan diferentes vías de señalización como las neuronales, hormonales e inmunológicas.

La microbiota intestinal contribuye a regular el eje intestino-cerebro y a mantener la salud, mientras que su alteración (disbiosis) debida a factores del estilo de vida (dietas poco saludables, estrés) está relacionada con la obesidad y sus consecuencias adversas sobre el estado de ánimo y la cognición. Se cree que un patrón dietético saludable (por ejemplo, rico en fibra, verduras, etc.) aumenta la diversidad de la microbiota intestinal y, por lo tanto, contribuye a mantener la integridad epitelial del intestino, a la homeostasis inmunológica y al funcionamiento normal del SNC a través del eje intestino-cerebro. Por el contrario, los patrones dietéticos occidentales o dieta americana (ricos en azúcares simples y grasas saturadas) parecen reducir la diversidad microbiana, promover la



inflamación y contribuir al síndrome del intestino permeable (leaky gut), facilitando la translocación de componentes de bacterias Gram-negativas, lo que aumenta el tono inflamatorio periférico y produce neuroinflamación y alteraciones en el SNC. El uso de estrategias dietéticas (por ejemplo, probióticos, dietas más saludables ricas en fibra, prebióticos, etc) podría tener un impacto beneficioso sobre la obesidad y las complicaciones mentales, a través de la restauración de la microbiota a una microbiota saludable y su papel regulador en el eje intestino-cerebro.



Los individuos obesos clasificados como "metabólicamente sanos", definidos como aquellos que no tienen factores de riesgo cardiometabólico asociado (presión arterial alta, niveles reducidos de colesterol HDL), no parecen tener un mayor riesgo de depresión, lo que indica que no es sólo el efecto del aumento de peso, sino también los cambios profundos causados por la obesidad en el metabolismo, la inmunidad y el sistema nervioso lo que constituye un factor de riesgo para la depresión y la ansiedad. En este contexto, algunos autores sugirieron que la disbiosis intestinal y el intestino permeable podrían ser vínculos importantes entre el trastorno depresivo mayor (TDM) y sus comorbilidades médicas, como la obesidad o la DT2.

Diabetes Tipo 2

La DT2 es una enfermedad crónica asociada al sobrepeso, a un estilo de vida sedentario y a una dieta alta en grasas y azúcares. Se trata de una enfermedad

crónica. Cursa con niveles altos de glucosa en sangre. La glucosa es la principal fuente de energía del organismo. La insulina, que es una hormona producida por el páncreas, ayuda a que la glucosa entre en las células para que se utilice como energía. En la DT2, el cuerpo no produce suficiente insulina o no la usa bien. Por lo tanto, se queda demasiada glucosa en la sangre y no llega lo suficiente a las células.



La DT2 si no se controla adecuadamente aumenta el riesgo de padecer diferentes enfermedades como son enfermedades del corazón y ataques cerebrales, daño en los nervios, enfermedades de los riñones, problemas en los pies, enfermedades de los ojos, enfermedades de las encías y otros problemas dentales, problemas sexuales y de la vejiga, enfermedad del hígado graso no alcohólico, apnea del sueño, depresión, algunos tipos de cáncer y demencia.

DT2 y alteraciones de la microbiota

Un estudio reciente analizó la correlación entre la composición de la microbiota y la DT2 y descubrió que la cantidad de Firmicutes se reducía significativamente en los pacientes con DT2 en comparación con el grupo control. Además, la proporción de Bacteroidetes y Firmicutes se correlacionó positivamente con la concentración de glucosa en plasma, pero no con el índice de masa corporal. Cuando se comparó la microbiota intestinal de individuos obesos y delgados, con o sin DT2, se descubrió que los pacientes con DT2 tenían niveles reducidos de *Faecalibacterium prausnitzii*, un miembro destacado de la microbiota intestinal humana que pertenece a los Firmicutes. Esta reducción se correlacionó con el aumento de los niveles de

marcadores inflamatorios y sugiere que *F. prausnitzii* podría funcionar como probiótico para mejorar la resistencia a la insulina.

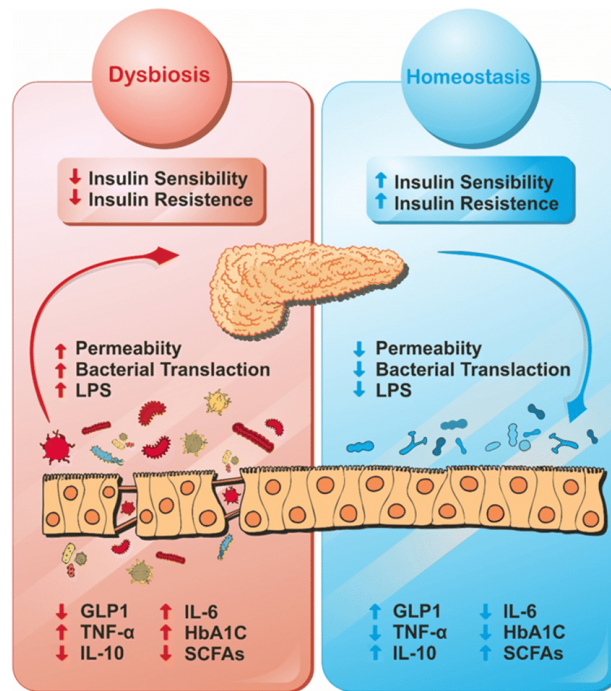
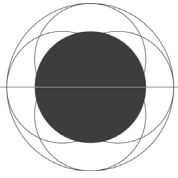
La *Bifidobacterium* es el género que más protege frente a la DT2. *Roseburia*, *Faecalibacterium* y *Akkermansia* correlacionan negativamente con la presencia de DT2. Mientras que *Ruminococcus*, *Fusobacterium* y *Blautia* correlacionan positivamente con la presencia de DT2.

Mecanismos de la microbiota que pueden afectar al metabolismo en DT2

Existen diferentes mecanismos moleculares de la microbiota intestinal que pueden mejorar o empeorar el estado de la DT2. Vamos a repasar los principales así como la contribución de algunas bacterias.

Modulación de la inflamación

La DT2 cursa con aumento de citoquinas, quimiocinas y otros marcadores inflamatorios. Bacterias que sean capaces de disminuir las citoquinas proinflamatorias o bien de aumentar las antiinflamatorias podrían ser potencialmente positivas para la DT2. Por ejemplo, *Roseburia intestinalis*, *Bacteroides fragilis*, *Akkermansia muciniphila*, *Lactobacillus plantarum*, *L. casei* inducen el aumento de IL-10 antiinflamatoria que puede contribuir a mejorar el metabolismo de la glucosa, ya que la sobreexpresión de esta citoquina en el músculo protege de la resistencia a la insulina relacionada con el envejecimiento.



Permeabilidad intestinal

El aumento de la permeabilidad intestinal es una característica de la DT2. Como resultado se produce una translocación de productos microbianos del intestino a la sangre provocando una endotoxemia metabólica. Dos especies (*Bacteroides vulgatus* y *B. dorei*) podrían ser potencialmente beneficiosas para la DT2 ya que regulan la expresión de los genes de las proteínas de unión estrechas en el colon, lo que conduce a la reducción de la permeabilidad intestinal, la presencia de LPS y la mejora de la endotoxemia. Otra bacteria probiótica, *Akkermansia muciniphila* disminuye la permeabilidad intestinal mediante vesículas extracelulares que mejoran las uniones estrechas intestinales.

Metabolismo de Glucosa

La microbiota intestinal también puede afectar a la DT2 al influir en la homeostasis de la glucosa y la resistencia a la insulina en los principales órganos metabólicos, como el hígado, el músculo y la grasa, así como afectando a la digestión de los azúcares y a la producción de hormonas intestinales que controlan este proceso. La microbiota y sus productos pueden modular las hormonas y enzimas intestinales y mejorar la resistencia a la insulina y la tolerancia a la glucosa. El butirato puede actuar como ligando de los receptores acoplados a la proteína G (GPCR41 y

GPCR43) en el intestino y promueve la liberación de las hormonas intestinales GLP-1, PYY y GLP-2 desde las células L enteroendocrinas.

Oxidación, síntesis y gasto energético de los ácidos grasos

El aumento de la oxidación de ácidos grasos y del gasto energético y la reducción de la síntesis de ácidos grasos mejora la obesidad y, en consecuencia, la DT2. *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides acidifaciens*, *Lactobacillus gasseri* y los AGCC aumentan la oxidación de los ácidos grasos en el tejido adiposo.

Bibliografía:

1. Davis CD. The Gut Microbiome and Its Role in Obesity. *Nutr Today*. 2016 Jul-Aug; 51(4):167-174. doi: 10.1097/NT.0000000000000167. PMID: 27795585; PMCID: PMC5082693.
2. Greiner T, Bäckhed F. Effects of the gut microbiota on obesity and glucose homeostasis. *Trends Endocrinol Metab*. 2011 Apr;22(4):117-23. doi: 10.1016/j.tem.2011.01.002. Epub 2011 Feb 23. PMID: 21353592.
3. Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, Shulzhenko N. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*. 2020 Jan; 51:102590. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.11.051. Epub 2020 Jan 3. PMID: 31901868; PMCID: PMC6948163.



5. Microbiota y sistema inmune

Ana Agustí Feliu

Marzo 2022

Contenido

Introducción.....	¡Error! Marcador no definido.
Anatomía y composición del GALT.....	3
Inmunidad innata y adaptativa: generalidades	4
Inmunidad Innata	4
Inmunidad adquirida o adaptativa	5
Interacción de la microbiota intestinal, sistema inmune y enfermedades del SNC. 7	
Inflamación de bajo grado en enfermedades neuropsiquiátricas.....	8
Inflamación crónica intestinal y enfermedades neurodegenerativas.....	10

Introducción

El sistema inmune de los mamíferos está compuesto por una compleja red de componentes innatos (sistema inmune innato) y adaptativos (sistema inmune adaptativo) que está presente en todos los tejidos y desempeña una función vital en la defensa del huésped frente a potenciales agentes dañinos. Desde un punto de vista ecológico tanto los mamíferos como los microorganismos comensales han evolucionado a la vez llegando a una relación mutualista y de homeostasis. Para que este equilibrio perdure se requiere el correcto funcionamiento del sistema inmune para evitar que los microorganismos comensales consuman en exceso los recursos del huésped y a su vez se mantenga la tolerancia a los estímulos inocuos mediante exposiciones repetidas ("entrenamiento"). Hoy sabemos que la microbiota es capaz de estimular tanto el sistema inmunitario innato como el adaptativo y modular la respuesta inmune.

Sin embargo, la alteración del microbioma por factores externos como los antibióticos o la dieta puede llegar a producir una disbiosis con una consecuente pérdida de la integridad de la barrera intestinal y una diseminación de microorganismos comensales por el torrente sanguíneo lo que podría producir una invasión patógena y una respuesta inmune.

Además de la regulación de infecciones y la diseminación de los microorganismos comensales, las interacciones entre el microbioma y el sistema inmunitario están implicadas en una serie de enfermedades gastrointestinales "no transmisibles", como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y la celiaquía, así como en trastornos extraintestinales que van desde la artritis reumatoide, el síndrome metabólico, los trastornos neurodegenerativos hasta los tumores malignos.

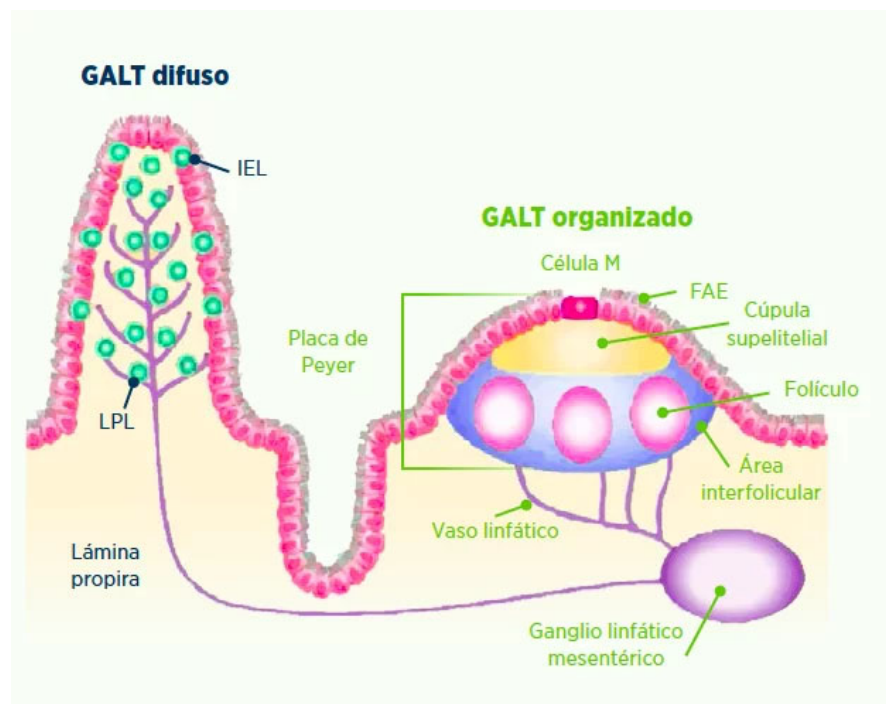
El intestino posee mecanismos de defensa que limitan el acceso de sustancias nocivas al organismo. La barrera intestinal, como ya se ha explicado, está integrada por diversos elementos como enzimas digestivas pancreáticas, el epitelio intestinal y las bacterias que constituyen la flora intestinal. Sin embargo, la barrera más efectiva está constituida por el tejido linfoide asociado al intestino o GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue). Para poder comprender cómo se desarrolla y se regula la respuesta inmunitaria en el intestino y cómo esta puede extenderse al resto de mucosas y del organismo, es importante conocer la composición y organización del GALT. A continuación, se explicará la anatomía básica y la composición del GALT, así como las principales diferencias entre inmunidad innata

y adquirida. Todo esto nos permitirá entender mejor el papel que juega la microbiota en el sistema inmune.

Anatomía y composición del GALT

Anatómicamente el GALT se divide en dos compartimentos:

- 1) GALT organizado: inductor de la respuesta inmunitaria intestinal. Está constituido por folículos linfoides aislados, folículos linfoides asociados o placas de Peyer y ganglios linfáticos mesentéricos.
- 2) GALT difuso: efector de la respuesta inmunitaria. Está integrado por poblaciones de linfocitos dispersas en el entramado epitelial (intraepithelial lymphocytes, IEL) o en la lámina propia intestinal (lamina propria lymphocytes, LPL).



El tejido linfóide está separado del lumen intestinal por una monocapa de células (follicle-associated epithelium, FAE) formada por células epiteliales, células M, IEL

y algunas células de Goblet secretoras de mucus. Las células M son enterocitos especializados en la captación de antígenos lumbinales, carecen de recubrimiento de glicocálix y en su superficie luminal presentan pliegues en lugar de los microvilli característicos del resto de enterocitos. Por debajo del FAE existe una región difusa denominada cúpula subepitelial, integrada por células dendríticas y algunos macrófagos. Las áreas interfoliculares están compuestas por linfocitos T, mayoritariamente de tipo colaborador o helper (Th), células dendríticas maduras y macrófagos. Inmersos en la placa de Peyer se encuentran multitud de folículos integrados por linfocitos B IgM+, precursores de células plasmáticas productoras de IgA y en los centros germinales de estos folículos se generan linfocitos B IgA+ memoria. A diferencia del resto de órganos linfoides, las placas de Peyer sólo presentan vasos linfáticos eferentes.

Los ganglios linfáticos mesentéricos se localizan en el mesenterio del intestino y se dividen, estructuralmente, en tres regiones con distinta composición celular: corteza, paracorteza y médula

Inmunidad innata y adaptativa: generalidades

Inmunidad Innata

Se caracteriza por no ser específica y ser de amplio espectro. Esta inmunidad no se modifica o “mejora” tras sucesivas exposiciones a un patógeno. No tiene memoria.

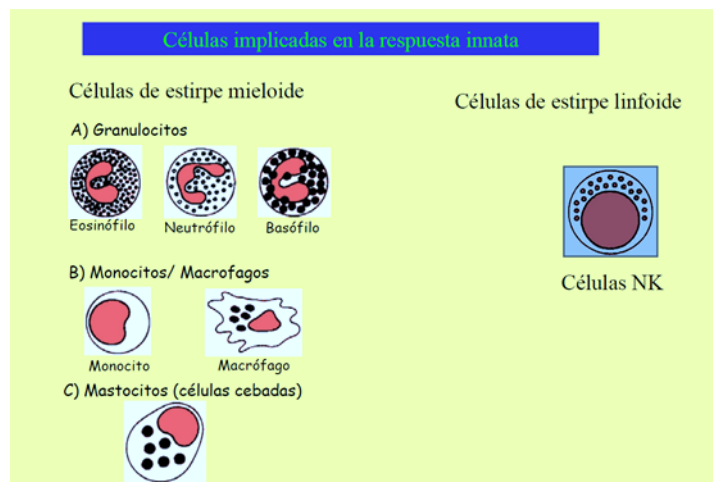
Está constituida por diferentes barreras:

1. Barreras físicas: piel, mucosas, epitelio ciliado, moco, etc.
2. Barreras químicas: pH de los fluidos, lípidos, poliaminas, etc.
3. Bioquímicas: Lisozimas, enzimas, proteínas de fase aguda, interferones.
4. Microambientales: flora intestinal, vaginal, etc.
5. Células: fagocitos (polimorfonucleares, macrófagos)

Las células implicadas en este tipo de inmunidad parten de un **progenitor mieloide** que se genera en la médula ósea que dará lugar a:

- Granulocitos o leucocitos polimorfonucleares: neutrófilo, eosinófilo, basófilo (sangre).
- Mastocitos (tejidos).
- Células dendríticas (tejido).
- Monocitos en sangre que darán lugar a los macrófagos presentes en tejidos.

Las células natural killer (NK) proceden de un progenitor linfoide.

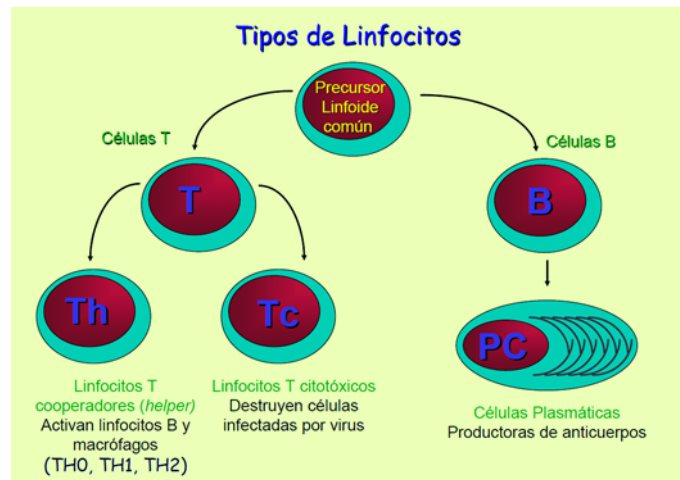


Inmunidad Adquirida o adaptativa

Es la respuesta inmunitaria frente a una infección. Se caracteriza por ser una inmunidad muy específica y con memoria, es decir, que es capaz de generar anticuerpos específicos frente a un microorganismo con el que ya ha estado en contacto.

El sistema inmunitario adquirido consta de:

- Moléculas con papel protector o defensivo: anticuerpos producidos por células plasmáticas, derivadas de Linfocitos B.
- Células con capacidad reguladora: linfocitos T cooperadores (T-helper).
- Células con capacidad efectora: linfocitos T citotóxicos y células que adquieren su especificidad a través de anticuerpos (NK, macrófagos).

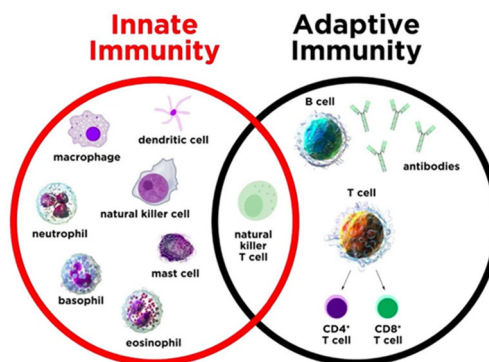


Tipos de linfocitos:

Encontramos diferentes tipos de linfocitos que provienen de un precursor común linfoide que da lugar a **Linfocitos T** que a su vez se dividen en **Linfocitos T cooperadores o helper** (TH0, TH1, TH2) que activan Linfocitos B y macrófagos. Los **Linfocitos T citotóxicos** destruyen células infectadas por virus. La acción de todos estos linfocitos está dirigida exclusivamente frente a un antígeno de superficie, es lo que conocemos por respuesta celular.

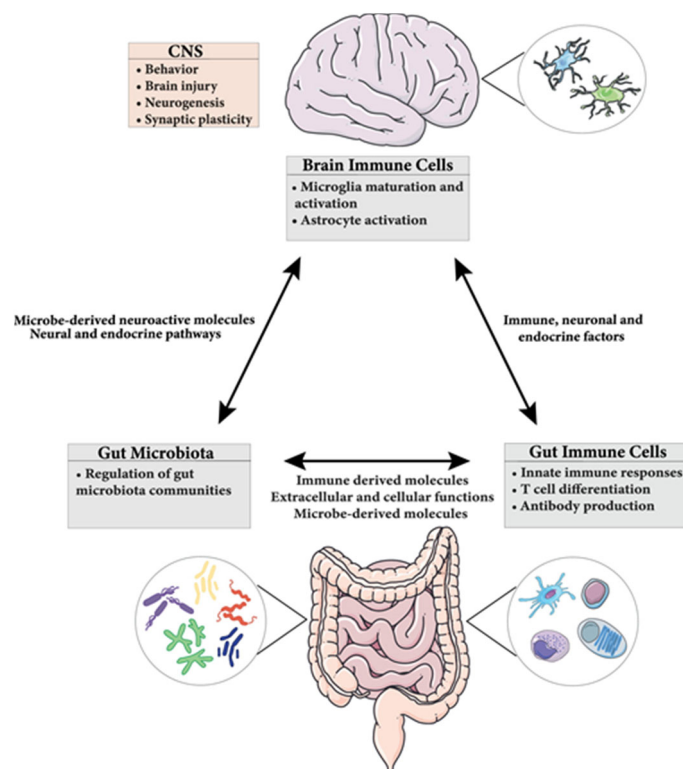
Los **Linfocitos T reguladores** (también llamados Tregs) son linfocitos T que regulan o suprimen a otras células del sistema inmunitario. Las células Treg controlan las respuestas inmunitarias de partículas extrañas o propias (los antígenos) y ayudan a prevenir enfermedades autoinmunes. Se considera que tienen un papel antiinflamatorio.

Ese mismo precursor linfoide es capaz de producir **Linfocitos B** presentes en plasma que a su vez producen anticuerpos. Los linfocitos B producen inmunoglobulinas en lo que conocemos por respuesta humoral.



Interacción de la microbiota intestinal, sistema inmune y enfermedades del SNC

La microbiota intestinal es capaz de activar el sistema inmune periférico. Algunas enfermedades del SNC como el **Trastorno del Espectro Autista (TEA)** o la **Esclerosis Múltiple (EM)** podrían tener un origen en esta activación. Cada día se sabe más acerca del efecto inmunomodulador de la microbiota intestinal en trastornos neuropsiquiátricos y neuroinflamatorios. De hecho, estudios que se realizaron con ratones libres de gérmenes mostraron que el desarrollo y la función del SNC así como el estado de ánimo y el comportamiento de los animales se ven tremendamente afectados respecto a los ratones control. Esto demuestra que la microbiota intestinal es necesaria para un correcto funcionamiento del cerebro a lo largo de la vida.



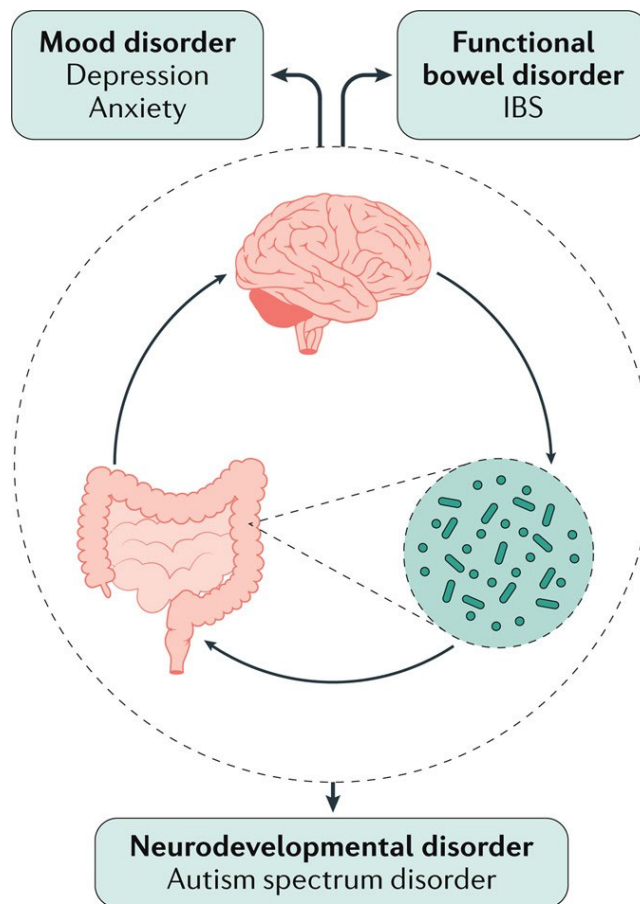
En un modelo animal de EM se observó que la colonización con *Bacteroides fragilis* y *Prevotella histicola* suprimía completamente la enfermedad al promover la función de los linfocitos T reguladores. En estudios en humanos, la respuesta intestinal de los linfocitos T helper 17 correlaciona positivamente con la presencia de EM mientras que correlaciona negativamente con la presencia de *Prevotella* lo que sugiere que *Prevotella* tiene un papel importante como modulador de la neuroinflamación en la EM. Estos estudios indican que la respuesta de los linfocitos T mientras existe inflamación del SNC, como es el caso de la EM, podría ser modulada por la microbiota intestinal.

En un modelo animal del TEA se identificó la liberación de IL-17A en sangre en las madres gestantes como responsable del desarrollo de alteraciones en la zona disgranular de la corteza somatosensorial primaria (S1DZ) en el cerebro de la descendencia. Estudios posteriores identificaron a los Linfocitos T helper 17 intestinales como la fuente de IL-17A. El tratamiento de las madres con un anticuerpo neutralizante anti-IL-17A limitó el desarrollo de las alteraciones corticales y las anomalías en el comportamiento de las crías. Estos hallazgos sugieren un papel causal de la microbiota intestinal en la regulación de un subconjunto de síntomas del TEA.

Inflamación de bajo grado en enfermedades neuropsiquiátricas

Niveles elevados de citoquinas proinflamatorias en sangre como IL-1 β , IL-6 y TNF- α se asocian a trastornos neuropsiquiátricos. Sin embargo, las células de las que provienen estas citoquinas y las vías por las que se inducen no se conocen bien. Tampoco si esta respuesta es una causa o una consecuencia de los síntomas neuropsiquiátricos. La inflamación sistémica de bajo grado se observa en modelos de ansiedad y depresión y se asocia con el deterioro de la función de la barrera intestinal. Una de las consecuencias de la pérdida de la integridad de la barrera gastrointestinal es la translocación de microorganismos intestinales al torrente circulatorio, lo que conduce a una alteración de la homeostasis inmunitaria intestinal y la activación inmunitaria sistémica. El inflamasoma, una clase de receptores citosólicos de la inmunidad innata podría estar implicado en la

regulación de las interacciones microbiota-sistema inmune. La activación de la vía del inflamasoma da lugar a la liberación de las citoquinas proinflamatorias IL-1 β e IL-18 mediada por la caspasa 1 u 11. Clásicamente conocidos por responder a patógenos bacterianos intracelulares como *Shigella*, *Salmonella* y *Legionella*, estudios recientes sugieren que los inflamasomas desempeñan un papel importante en la coordinación de las interacciones entre la microbiota intestinal sana y el sistema inmunitario del huésped. La pérdida de los inflamasomas NLRP3 y NLRP6 se asocia con la alteración de la composición de la microbiota a menudo vinculada con la inflamación sistémica observada en los trastornos neuropsiquiátricos.



Inflamación crónica intestinal y enfermedades neurodegenerativas

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta al tracto gastrointestinal de los mamíferos. El origen es multifactorial con contribuciones tanto genéticas como ambientales. El papel causal de la microbiota en la EII ha sido muy estudiado. En la EII, los microbios intestinales son potentes impulsores de la inflamación intestinal patológica, en parte debido a la ruptura de los mecanismos físicos e inmunitarios que mantienen la separación entre los microbios intestinales y el sistema inmunitario del huésped.

Se ha relacionado la EII con diversos trastornos neuropsiquiátricos y neurodegenerativos. Por ejemplo, los pacientes con EII tienen un 22% más de probabilidad de desarrollar la enfermedad de Parkinson (EP) que los controles sanos. Estos datos sugieren que inflamación crónica en el intestino, que se ve significativamente afectada por la microbiota intestinal, modula la susceptibilidad a la neurodegeneración. A pesar de estas observaciones las vías por las que la inflamación intestinal crónica afecta a la neurofisiopatología no se conocen bien. La disregulación inmunitaria en las enfermedades neurodegenerativas tiene puntos en común con la EII, incluyendo una elevada respuesta por parte de las células T helper 1 (Th1), Th17 y una respuesta reducida por parte de las Treg.

Además, la EII se asocia con la pérdida de la función de barrera intestinal, la translocación microbiana y la activación inmunitaria sistémica. De hecho, los pacientes con EP muestran una mayor permeabilidad intestinal, lo que altera las interacciones homeostáticas entre la microbiota intestinal y el sistema inmunitario del huésped.

Se han propuesto distintas hipótesis para explicar el vínculo funcional entre la inflamación intestinal crónica y la neurodegeneración:

1. Desequilibrio de los microbios intestinal pro y anti-inflamatorios.
2. Inflamación sistémica debido a la pérdida de la barrera intestinal y la translocación microbiana.

3. Influencia de los amiloides microbianos en la amiloidosis del huésped .

Se necesitan más estudios para determinar el papel funcional de la microbiota intestinal y las alteraciones inmunitarias tanto en la EP como en la enfermedad de Alzheimer.

Bibliografía:

1. Obata Y, Pachnis V. The Effect of Microbiota and the Immune System on the Development and Organization of the Enteric Nervous System. *Gastroenterology*. 2016 Nov;151(5):836-844. doi: 10.1053/j.gastro.2016.07.044. Epub 2016 Aug 10. PMID: 27521479; PMCID: PMC5102499.
2. 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.
3. Cossu D, Watson RO, Farina C. Editorial: A Microbial View of Central Nervous System Disorders: Interplay Between Microorganisms, Neuroinflammation and Behaviour. *Front Immunol*. 2021 Dec 16; 12:816227. doi: 10.3389/fimmu.2021.816227. PMID: 34975927; PMCID: PMC8716445.
4. Ramiro-Puig E, Pérez-Cano FJ, Castellote C, Franch A, Castell M. El intestino: pieza clave del sistema inmunitario [The bowel: a key component of the immune system]. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008 Jan;100(1):29-34. Spanish. doi: 10.4321/s1130-01082008000100006. PMID: 18358058.



6. Microbiota, cerebro y emociones

Ana Agustí Feliu

Marzo 2022

Contenido

6.1. Microbiota y estrés	¡Error! Marcador no definido.
Introducción.....	¡Error! Marcador no definido.
Eje HHA	4
Sistema nervioso Simpático.....	6
Alteraciones epigenéticas inducidas por el estrés.....	7
Efectos del estrés crónico sobre el SNC.....	8
Integridad de la barrera intestinal y barrera hematoencefálica.....	9
Efecto del estrés sobre la microbiota intestinal.....	10
Mecanismos	10
Estrés psicológico	11
Otros tipos de estrés	12
6.2. Microbiota y Depresión.....	13
Introducción.....	13
Como el estrés produce depresión: hiperactivación del eje HHA	14
¿Qué activa la respuesta al estrés psicológico?.....	15
Consecuencias físicas	18
Papel de la serotonina.....	20
Papel de la microbiota en la depresión.....	21

6.1. Microbiota y estrés

Introducción

El estrés puede definirse como una alteración de la homeostasis debida a estímulos ambientales, físicos o psicológicos (es decir, estresores) que provoca respuestas fisiológicas y conductuales adaptativas para restablecer la homeostasis (es decir, la respuesta al estrés).

El estrés forma parte de la vida diaria en mayor o menor medida. Sin embargo, para algunas personas es un elemento con el que tienen que lidiar continuamente. Por ejemplo, el personal militar está expuesto a factores de estrés únicos, a menudo extremos. Estos factores de estrés son tanto psicológicos (miedo, ansiedad, exigencias cognitivas), ambientales (condiciones climáticas extremas, gran altitud, ruido, agentes patógenos, tóxicos y contaminantes) y físicos (ejercicio extenuante y alto gasto energético, desnutrición, privación del sueño), y se han asociado con disminuciones de salud interrelacionadas, como lesiones musculo-esqueléticas, insuficiencias nutricionales, alteraciones endocrinas, inflamación, inmunosupresión, enfermedad e infección, así como deterioro cognitivo y psicológico. Aunque estas alteraciones suelen ser transitorias y pueden generar resiliencia para combatir el estrés, también pueden comprometer el rendimiento, aumentar el desgaste y contribuir al desarrollo de secuelas de salud crónicas en algunos individuos.

De hecho, el estrés es una de las principales causas de depresión y ansiedad aunque también está asociado a diferentes enfermedades como el síndrome del colon irritable, colitis ulcerosa, alteraciones de la piel como la psoriasis o los eccemas, cáncer, asma, ulcera de estómago o enfermedades cardíacas.

El estrés se produce en diferentes situaciones como en el plano laboral, o bien estrés por causas emocionales como un divorcio o la pérdida de un ser querido, el estrés producido por maltrato físico o psicológico, por abusos o el estrés social producido por bullying.



La respuesta del organismo frente a una situación de estrés siempre es la misma: “huye o lucha” que proviene del inglés “flight or fight”. En esta respuesta se activa el eje Hipotálamo-Hipófisis-Glándula adrenal (HHA) y se liberan una serie de moléculas de forma instantánea que nos permiten responder de forma rápida para resolver la situación de estrés. Por ejemplo, si estamos en la selva y aparece un león seguramente salgamos corriendo y seamos capaces de correr más rápido y durante más tiempo que en una situación normal en la que salimos a hacer “running”. ¿Por qué? Porque se activa el HHA y se ponen en marcha una serie de mecanismos como la liberación de cortisol y catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) con la consecuente activación del sistema nervioso simpático (SNS) que nos permite responder de forma rápida y altamente eficaz. Es un mecanismo que se ha conservado a lo largo de la evolución puesto que nos ha ayudado a sobrevivir desde que el hombre es hombre. Es una respuesta que está diseñada para ser aguda, es decir, responder y volver al estado basal.

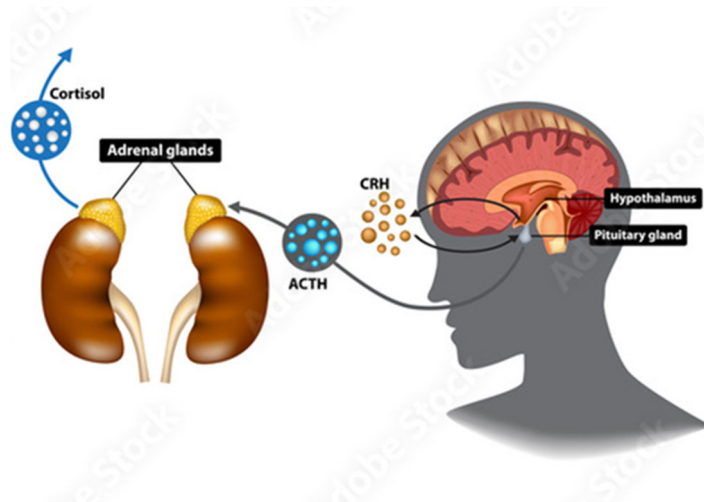
Sin embargo, no es lo mismo estar expuesto a un estrés agudo que a un estrés crónico. El estrés agudo es aquel que se produce de forma puntual por ejemplo, en un atraco, una pelea o siendo víctima de un abuso sexual. El estrés crónico es aquel que se produce de forma repetida a lo largo del tiempo y que puede durar semanas, meses, incluso años, por ejemplo, estrés social por bullying o por violencia de género. En una situación de estrés agudo se produce la activación del eje HHA, se

responde a la situación que genera conflicto y se vuelve a un estado basal. Mientras que en una situación de estrés crónico el eje HHA siempre está activado, nunca vuelve al estado basal lo que produce una desregulación del eje HHA con graves consecuencias tanto físicas como mentales.

En este tema vamos a ver cómo funciona el eje HHA, como responde el organismo a situaciones de estrés y el efecto que tiene sobre la microbiota intestinal.

Eje HHA

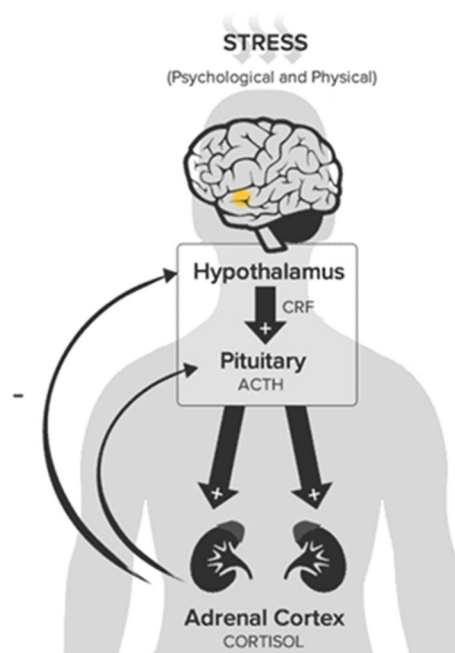
La función principal del eje HHA es mantener el equilibrio y regular diferentes hormonas hipofisarias. Estas hormonas se encargan de coordinar funciones del organismo tan dispares como el crecimiento somático (desarrollo del esqueleto y estimulación de síntesis proteica), maduración de las gónadas, liberación de hormonas tiroideas, la lactancia, agua liberada por el riñón y la respuesta al estrés.



Cuando percibimos una situación de estrés psicológico o bien somático (como hambre o inflamación) se activa el eje HHA. Como ya se explicó en el tema de las vías de señalización del eje intestino-cerebro, el eje HHA está formado por diferentes estructuras, esencialmente el hipotálamo situado en el cerebro, la hipófisis o glándula pituitaria también situada en el SNC y por último la glándula adrenal situada encima de los riñones. El hipotálamo y la hipófisis están conectados por dos vías, una nerviosa y otra venosa.

Cuando percibimos estrés el hipotálamo libera la hormona CRH (hormona liberadora de corticotropina) que en la hipófisis induce la liberación de ACTH (hormona adrenocorticotropa hipofisaria) que viaja hasta la glándula adrenal

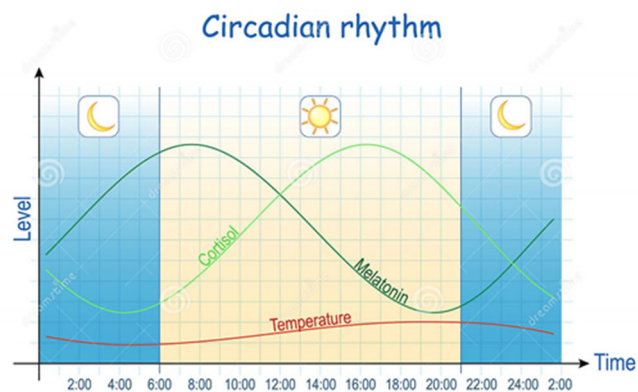
donde la corteza de la glándula libera cortisol al torrente sanguíneo, mientras que la médula de la glándula libera adrenalina y noradrenalina por estimulación de las vías simpáticas y estimulación local del cortisol. El cortisol es un glucocorticoide capaz de alterar la función de diferentes tejidos con el fin de almacenar o movilizar energía para responder a las demandas de la situación de estrés.



Entre los muchos procesos que se ven afectados por el cortisol están el metabolismo de la glucosa y la grasa, el metabolismo óseo, la capacidad de respuesta cardiovascular y la función inmunitaria. Los glucocorticoides también modifican las funciones cerebrales al unirse a dos receptores nucleares que también funcionan como factores transcripcionales: el receptor de mineralocorticoides de alta afinidad (MR) distribuido por todo el cerebro incluyendo el septum y el hipocampo (en todas las subregiones) y el receptor de glucocorticoides de baja afinidad (GR) también distribuido por todo el cerebro incluyendo hipotálamo e hipocampo (excepto CA3). Los receptores MR de alta afinidad responden a concentraciones bajas de cortisol (0.5 nM) mientras que los receptores GR de baja afinidad responden a concentraciones altas (5 nM) participando en procesos como los ritmos circadianos o situaciones de estrés.

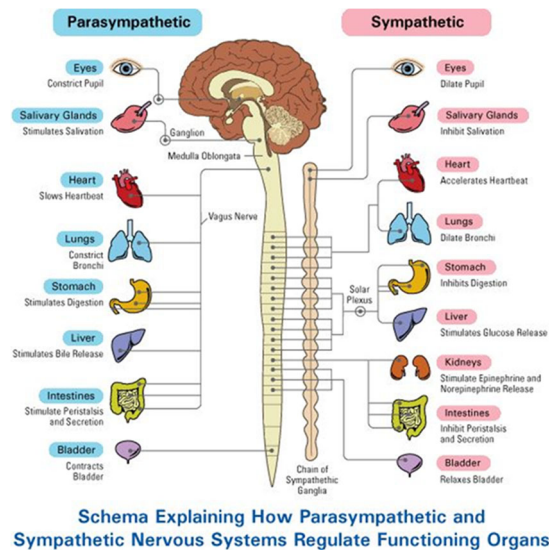
La liberación de cortisol produce un feed-back negativo reduciendo la liberación de ACTH por parte de la hipófisis y de la CRH al unirse a los receptores GR que se encuentran en el hipotálamo y el hipocampo. La liberación de CRH por el hipotálamo está bajo la influencia del estrés a través de los niveles de cortisol en la

sangre y también depende del ciclo de los ritmos circadianos o sueño-vigilia. En los individuos sanos, el cortisol aumenta rápidamente después de despertarse, alcanzando un pico en 30-40 minutos. Posteriormente, disminuye gradualmente a lo largo del día, aumentando de nuevo al anochecer. Los niveles de cortisol descienden entonces al amanecer, alcanzando el mínimo a medianoche.



Sistema nervioso Simpático

El sistema nervioso simpático (SNS) forma parte del sistema nervioso autónomo o vegetativo que es la parte del sistema nervioso periférico que controla las funciones involuntarias de las vísceras como la frecuencia cardíaca o la motilidad intestinal. Los principales neurotransmisores relacionados con el SNS son la adrenalina y la noradrenalina (catecolaminas) que participan en la respuesta al estrés de "huida o lucha". EL SNS prepara el organismo para resolver rápidamente una situación que percibe como peligrosa. En esta respuesta coordinada se produce una dilatación de la pupila, reduciendo secreciones de glándulas lacrimales y salivares, aumentando la frecuencia cardíaca, dilatando los bronquios, inhibe la digestión, estimula la producción de glucosa en el hígado, etc.



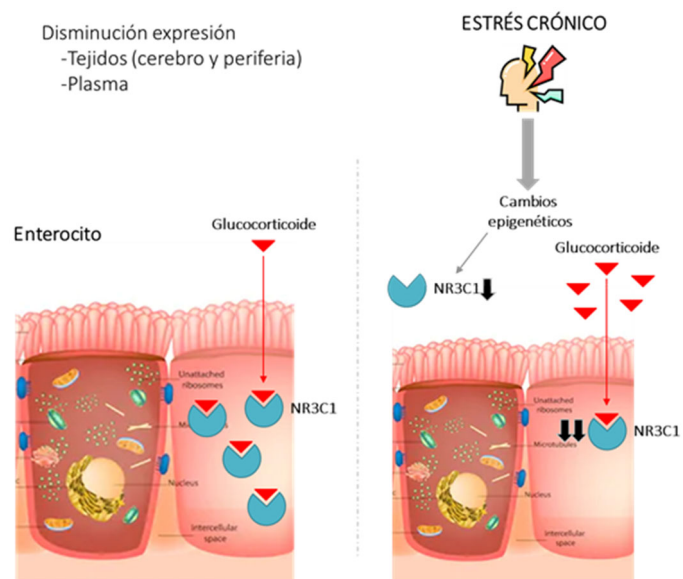
Alteraciones epigenéticas inducidas por el estrés

El estrés social crónico (ESC) está fuertemente relacionado con el desarrollo de trastornos emocionales como la depresión. Modelos animales de ESC presentan un aumento del comportamiento ansiogénico y depresivo asociados a un incremento de la neuroinflamación, modulaciones de la neurogénesis en el hipocampo y déficit cognitivo.

El ESC produce una disminución de los receptores para glucocorticoides (GCs) NR3C1 esenciales en la respuesta al estrés, especialmente en personas que lo sufrieron en etapas tempranas. Esta reducción produce una desregulación persistente del eje HHA con niveles altos y mantenidos de cortisol (o corticosterona en roedores) en respuesta al estrés. Este efecto se debe en parte a alteraciones epigenéticas que se producen en el gen NR3C1 que codifica para los receptores de GCs. Concretamente se produce una hipermetilación en la región del promotor del DNA en los sitios de citosina-guanina dinucleótido (CpG) en la región de unión del "transcription factor nerve growth factor-induced protein A" (NGFI-A). Esta hipermetilación está asociada a una disminución de la expresión del RNAm y de la expresión de receptores de GCs en cerebro, tejidos periféricos y sangre. Estas marcas epigenéticas pueden mantenerse estables a lo largo de los años, incluso de toda una vida tanto en ratas como en humanos, y se corresponden con un fenotipo más vulnerable al estrés. Por lo tanto, las personas que sufrieron ESC, sobretodo en

etapas tempranas, pueden ser durante toda su vida más vulnerables al estrés y por lo tanto más susceptibles a desarrollar trastornos psiquiátricos como la depresión.

Modelos animales de estrés crónico han mostrado una disminución del receptor NR3C1 en el colon acompañado de una disminución de la proteína de la zona de oclusión (proteína de uniones estrechas) Claudina 1 (CLDN1) en el epitelio intestinal del colon esencial para mantener la integridad de la barrera intestinal. La pérdida de la integridad de esta barrera se conoce en inglés como “leaky gut”. Permite el paso de toxinas, bacterias y otras moléculas al torrente circulatorio activando el sistema inmunitario y produciendo una inflamación persistente. El “leaky gut” y la consecuente translocación de bacterias Gram negativas se ha detectado en el Trastorno Depresivo Mayor y también se ha asociado a alteraciones en la microbiota intestinal.



Integridad de la barrera intestinal y barrera hematoencefálica

La integridad de la barrera intestinal y de la barrera hematoencefálica (BHE) es necesaria para proteger al organismo de la estimulación externa y de la alteración del entorno interno. La exposición repetida al estrés social puede alterar la diversidad y la composición de la microbiota intestinal, acompañada de cambios en los metabolitos microbianos, las citocinas, las quimiocinas y monoaminas, que

regulan el comportamiento mediante la estimulación de los sistemas nerviosos periférico y central. Cuando estas dos barreras esenciales están dañadas, los AGCC, el LPS y la IL-6 pueden atravesar el epitelio intestinal y aumentar sus concentraciones circulatorias. Posteriormente, estos productos son transportados a través de la BHE defectuosa y entran en el cerebro a través de un mecanismo de transporte saturado, dando lugar a alteraciones en las emociones.

Por tanto el estrés repetido produce alteraciones de ambas barreras tanto la intestinal como la BHE provocando alteraciones físicas y emocionales.

Efectos del estrés crónico sobre el SNC

Diferentes estudios han descrito que la continua activación del eje HHA produce efectos deletéreos sobre el SNC. Entre los efectos descritos se encuentran efectos dañinos en el hipocampo inhibiendo la neurogénesis adulta, reduciendo la capacidad de las neuronas de sobrevivir a “agresiones” (aumentando la neurotoxicidad de la hipoxia/isquemia, venenos metabólicos, hipoglucemia y generadores de radicales libres de oxígeno).

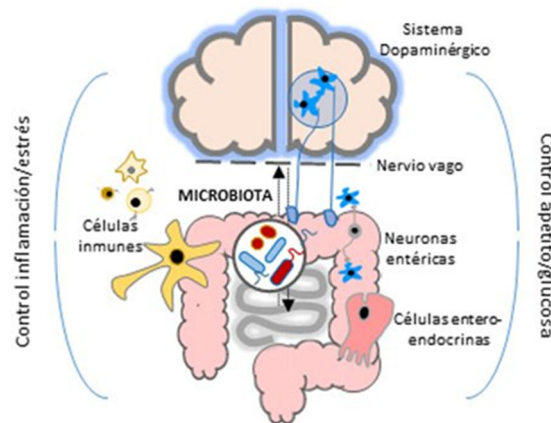
Por otro lado también se han observado alteraciones moleculares en diferentes áreas del sistema límbico con el área ventral tegmental, el Nucleus accumbens o el área prefrontal. Además, ya se ha mencionado que se producen alteraciones epigenéticas, concretamente una disminución de la expresión de los GR NR3C1 lo que confiere una mayor susceptibilidad al estrés. Parte de estas alteraciones en el SNC están relacionadas con el desarrollo posterior (incluso años después) de depresión como se explicará en el siguiente punto.

Efecto del estrés crónico sobre la microbiota intestinal

Mecanismos

Se sabe que el estrés modifica la estructura y actividad de la microbiota intestinal. En concreto, las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) y otras hormonas neuroendocrinas modulan directamente el crecimiento microbiano y son secretadas por las células intestinales del tracto gastrointestinal en respuesta al estrés. Además, los cambios inducidos por el estrés en la señalización a través del

nervio vago y el sistema nervioso entérico alteran la motilidad gastrointestinal y reducen la actividad digestiva, lo que probablemente repercute en la microbiota intestinal al modular el movimiento físico dentro del tracto gastrointestinal y alterar la disponibilidad del sustrato.



La sangre también se desvía del tracto gastrointestinal durante la respuesta al estrés, especialmente en respuesta al ejercicio intenso y al estrés térmico, lo que puede iniciar un ciclo de hipoperfusión, isquemia y reperfusión que altera la oxigenación de la mucosa gastrointestinal, y puede crear estrés oxidativo e inflamación. Estos efectos acaban por degradar la barrera física del intestino, aumentando así la permeabilidad del epitelio intestinal. Los cambios en la oxigenación y la actividad metabólica dentro del microambiente gastrointestinal pueden afectar a la microbiota.

Está demostrado que el estrés altera la función inmunitaria. El mayor conjunto de tejido linfóide del cuerpo, el tejido linfóide asociado al intestino (GALT), proporciona una barrera inmunológica dinámica en todo el tracto gastrointestinal. Los cambios en la actividad de las células inmunitarias, las células epiteliales y en la secreción de péptidos antimicrobianos y otros factores de secreción dentro de esta barrera inmunológica pueden alterar directamente la composición y la función de la microbiota intestinal.

Por último, los factores ambientales, como la dieta, los fármacos (por ejemplo, los antibióticos), los patógenos y los tóxicos y contaminantes ambientales, pueden estresar la microbiota intestinal tanto directa como indirectamente al modular la inflamación, el estrés oxidativo, la función inmunitaria y el entorno gastrointestinal. La composición de la dieta, en particular, es un factor importante que influye en la microbiota intestinal, debido a que la ingesta de nutrientes afecta directamente a

los tipos de nutrientes disponibles para los microbios intestinales, y a los muchos efectos que los diferentes nutrientes pueden inducir en el huésped.

Estrés psicológico

Entendemos el estrés psicológico aquel que tiene que ver con el miedo, ansiedad, presión en el trabajo también el derivado de situaciones de abuso físico y psíquico. El estrés psicológico está asociado a multitud de alteraciones gastrointestinales los mecanismos exactos a través de los cuales se producen estas alteraciones no están completamente definidos. Sin embargo, se sabe que esto se produce gracias a la comunicación bidireccional que se produce entre el intestino y el cerebro y en la que participan diferentes neurotransmisores, hormonas y otras moléculas de señalización así como las eferencias y aferencias del nervio vago, el sistema nervioso entérico y el eje HHA que induce inmunomodulación, inflamación y daño intestinal aumentando la permeabilidad intestinal.



Todavía no existen muchos estudios entorno al efecto que produce el estrés psicológico sobre la microbiota intestinal, sobre todo en humanos. Para estudiar las modificaciones de la microbiota intestinal se han empleado animales de experimentación a los que se les ha inducido estrés social y que desarrollan comportamiento depresivo y ansiogénico. En estos modelos animales se ha demostrado que se produce una disminución del género *Lactobacillus*. Esta observación es bastante consistente en todos los estudios. En otro estudio se observó una desaparición del género *Bifidobacterium*. En diferentes estudios animales se muestra además una reducción de la diversidad en la microbiota o disbiosis.

En humanos también se han realizado estudios en personas expuestas a estrés. En uno de estos estudios que se realizó en estudiantes durante su época de exámenes

se observó una disminución de las bacterias productoras de ácido láctico, entre las que se incluyen las del genero *Lactobacillus*.

Otros tipos de estrés

Alteración del ritmo circadiano/reducción horas de sueño

Los ritmos circadianos son los patrones rítmicos endógenos (24 h) que presentan la mayoría de los organismos, y son mediadores centrales del comportamiento y funcionamiento fisiológico. En estudios en humanos a los que se ha privado de sueño se observó una disminución de *Tenericutes* y un aumento del ratio Firmicutes: Bacteroidetes así como un aumento de *Coriobacteriaceae*, *Erysipelotrichaceae*.

Exposición a altitud

En personas expuestas a altitudes altas durante un periodo de tiempo finito también se le ha observado cambios en la microbiota. Concretamente un aumento de *Gammaproteobacteria* y *Enterobacteriaceae*. Así como una disminución de *Bifidobacterium*, *Atopobium*, *Coriobacterium*, *Eggerthella lenta*.

Bibliografía:

1. Liu PZ, Nusslock R. How Stress Gets Under the Skin: Early Life Adversity and Glucocorticoid Receptor Epigenetic Regulation. *Curr Genomics*. 2018 Dec;19(8):653-664. doi: 10.2174/1389202919666171228164350. PMID: 30532645; PMCID: PMC6225447.
2. Frodl T, O'Keane V. How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans. *Neurobiol Dis*. 2013 Apr; 52:24-37. doi: 10.1016/j.nbd.2012.03.012. Epub 2012 Mar 9. PMID: 22426398.
3. Geng S, Yang L, Cheng F, Zhang Z, Li J, Liu W, Li Y, Chen Y, Bao Y, Chen L, Fei Z, Li X, Hou J, Lin Y, Liu Z, Zhang S, Wang H, Zhang Q, Wang H, Wang X, Zhang J. Gut Microbiota Are Associated With Psychological Stress-Induced Defections in Intestinal and Blood-Brain Barriers. *Front Microbiol*. 2020 Jan 15; 10:3067. doi: 10.3389/fmicb.2019.03067. PMID: 32010111; PMCID: PMC6974438.
4. Karl JP, Hatch AM, Arcidiacono SM, Pearce SC, Pantoja-Feliciano IG, Doherty LA, Soares JW. Effects of Psychological, Environmental and Physical Stressors on the Gut Microbiota. *Front Microbiol*. 2018 Sep 11;

9:2013. doi: 10.3389/fmicb.2018.02013. PMID: 30258412; PMCID: PMC6143810.

6.2. Microbiota y depresión

Introducción

Introducción

La depresión es un trastorno del estado de ánimo que representa una de las mayores causas de discapacidad en todo el mundo. Los trastornos mentales suponen un coste anual mundial de 798 mil millones de euros de los cuales sólo los trastornos del estado de ánimo suponen 118 mil millones en gastos tanto directos como indirectos. Existen diferentes formas de depresión o fenotipos de depresión (p. Ej., Depresión típica caracterizada por una hiperactividad más fuerte del eje hipotálamo-hipófisis-glándula adrenal (HHA) y depresión atípica caracterizada por una mayor desregulación metabólica y un aumento del apetito/peso). Sin embargo, se conoce poco acerca de los mecanismos moleculares que subyacen a esta enfermedad.



Actualmente se sabe que la eficacia de las terapias es bastante limitada. Se estima que aproximadamente un tercio de las personas con depresión tratadas no responde a los tratamientos con antidepresivos dirigidos a regular las monoaminas (dopamina, serotonina, noradrenalina), por lo tanto, podríamos decir que la tasa de respuesta no es óptima. Esto sugiere que podría haber otro mecanismo

molecular a través del cual se produce la depresión. Una de las hipótesis que se está explorando en los últimos años es que se esté produciendo una alteración en el eje intestino-cerebro. En esta comunicación bidireccional participan diferentes vías de señalización concretamente las vías inmunoregulatoras, endocrinas, la vía del nervio vago y por supuesto, la microbiota intestinal. Además, en las últimas décadas gracias a técnicas metagenómicas en las que se puede secuenciar el microbioma intestinal, ha aumentado el interés por el papel de la microbiota intestinal en enfermedades mentales como la depresión.

En este tema vamos a revisar los mecanismos por los cuales el estrés es capaz de inducir depresión y como la microbiota podría tener un papel relevante en esta patología.

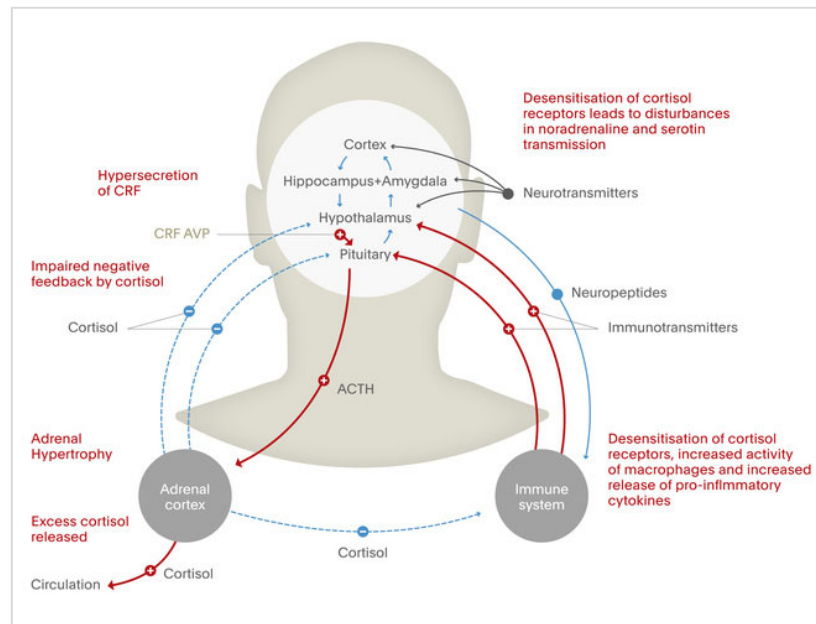
Como el estrés produce depresión: hiperactivación del eje HHA

Ya vimos cómo cuando el cerebro percibe peligro se produce una activación del eje HHA. En circunstancias normales si el eje HHA se activa se libera la hormona CRH por parte del hipotálamo junto con la Arginina-vasopresina que es un factor sinérgico en la activación de la liberación de la hormona ACTH por parte de las células de la hipófisis. La ACTH activa la liberación de cortisol por parte de la glándula adrenal. El cortisol ayuda al cerebro a pensar con claridad, envía energía a los músculos importantes y aumenta el ritmo cardíaco y la respiración. El cortisol es por tanto el efector final en la respuesta al estrés y viajará por el torrente circulatorio atravesando la barrera hematoencefálica hasta unirse a sus receptores en el hipotálamo y la hipófisis produciendo un feed-back negativo y reduciendo por tanto la liberación de CRH y ACTH. El cortisol también produce un feed-back negativo en el hipocampo y la corteza prefrontal para frenar la respuesta del eje HHA.

Los principales efectos del cortisol son aumentar los niveles de glucosa en sangre a través de la gluconeogénesis, suprimir el sistema inmunológico y ayudar al metabolismo de las grasas, proteínas e hidratos de carbono.

La regulación del feed-back negativo ocurre a través de los receptores de alta afinidad para mineralocorticoides (MR) y los de baja afinidad para glucocorticoides (GR). En condiciones basales (no estrés), el feed-back negativo del cortisol se produce a través de los MR. Mientras que en situaciones de estrés y altas concentraciones de cortisol en sangre, el feed-back negativo se produce a través de

los GR del hipotálamo, hipocampo, hipófisis y corteza prefrontal. El equilibrio entre los efectos mediados por estos dos receptores es crucial en la regulación del eje HHA



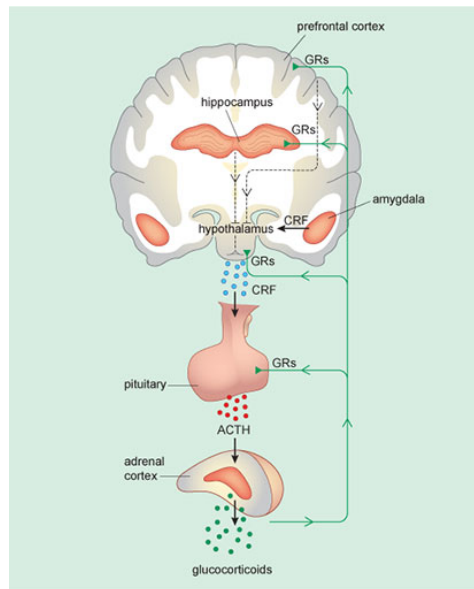
La respuesta al estrés, con la consiguiente activación del eje HPA, está diseñada para ser aguda o, al menos, de duración limitada. La naturaleza limitada de este proceso hace que los efectos catabólicos e inmunosupresores que lo acompañan sean temporalmente beneficiosos y no perjudiciales. Sin embargo, una activación crónica como la que se produce en condiciones de estrés crónico, puede dar lugar a un desequilibrio del eje HHA. Algunos individuos tienen más probabilidades de desarrollar un déficit en la regulación HHA que otros. Estas diferencias están relacionadas con su genotipo, así como con factores ambientales.

Por tanto, la depresión típica se produce como consecuencia de una hiperestimulación del eje HHA. Esta hiperestimulación tiene graves consecuencias tanto a nivel físico como mental.

¿Qué activa la respuesta al estrés psicológico?

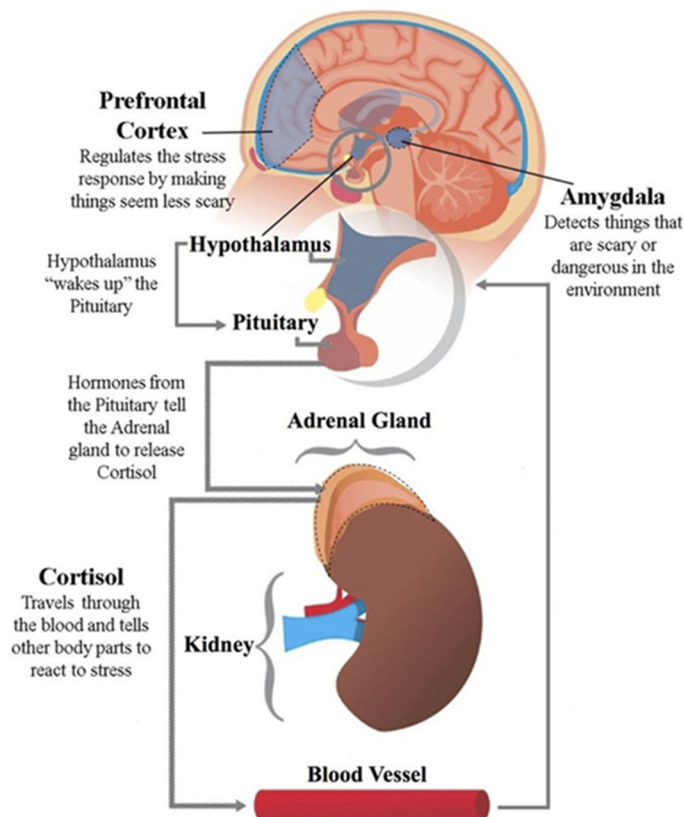
En este subpunto vamos a profundizar un poco más en los mecanismos relacionados con el estrés crónico psicológico y el desarrollo de la depresión. Para ello vamos a hablar de 3 estructuras que también tienen un papel relevante en la regulación del eje HHA: el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal.

El hipocampo es una estructura cuya principal función es la de memorizar. Participa en el feed-back negativo del eje HHA inhibiendo la respuesta del eje y permitiéndonos volver al estado basal.



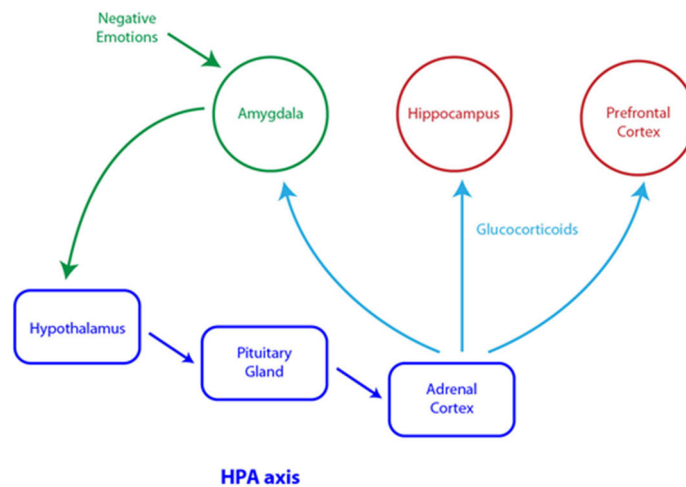
La amígdala es un área del cerebro que se encarga de procesar las emociones desde el amor, al odio, la ira o el miedo. Es la que percibe situaciones como peligrosas y por tanto es una estructura muy necesaria para la supervivencia del ser humano. Es la que primero se activa en una situación de estrés.

La corteza prefrontal es la que gobierna nuestro cerebro, podría decirse que es el centro de control. Esta área es capaz de racionalizar los impulsos del ser humano. Nos ayuda a controlar los pensamientos y acciones y a controlar nuestras respuestas emocionales al estrés. Por eso la amígdala y la corteza prefrontal tienen conexiones para poder regularse la una a la otra. La amígdala señala rápidamente una amenaza o estrés en el entorno, y el córtex prefrontal ayuda a la amígdala a ver los acontecimientos estresantes como algo menos aterrador. Es importante poder utilizar el cerebro para ayudar a frenar la producción de cortisol en el eje HHA. Este proceso nos ayuda a calmarnos durante una situación estresante normal al percibir la situación como algo que no pone en peligro nuestra vida.



En una situación de estrés psicológico lo que primero se activa es la amígdala. Las emociones negativas son captadas por la amígdala que produce una activación del hipotálamo. En este momento se activa la respuesta al estrés por parte del eje HHA en la que se libera el cortisol a la sangre. Tanto la amígdala como el hipocampo y la corteza prefrontal tienen una alta densidad de receptores para glucocorticoides lo que hace que sean regiones con una alta susceptibilidad para la unión del cortisol.

Cuando desaparece el factor estresante y los glucocorticoides en sangre ya no son necesarios, estos se unen a sus receptores en el hipocampo en un feed-back negativo y esta ocupación inhibe la respuesta del eje HHA. También se unen a la corteza prefrontal que inhibe la respuesta al estrés. Sin embargo, cuando los glucocorticoides se unen a la amígdala en vez de producir un feed-back negativo lo que produce es el aumento de la liberación de la hormona CRH en la amígdala lo que activaría de nuevo el eje HHA. Por consiguiente, los glucocorticoides circulantes producen efectos contrapuestos en hipocampo y en amígdala. Por lo tanto, el estrés crónico lo que haría es activar continuamente la amígdala, activando la liberación de glucocorticoides a la sangre que inhibiría la respuesta del eje HHA cuando estos se unieran al hipocampo y la corteza prefrontal mientras que activaría de nuevo la amígdala.



Consecuencias físicas

Una hiperactivación del eje HHA, caracterizada por un aumento de la secreción de CRH, una reducción de la retroalimentación negativa y un aumento del cortisol en sangre ha sido un hallazgo que se repite en las investigaciones acerca de la depresión mayor.

Los niveles altos de cortisol en sangre están relacionados con multitud de alteraciones físicas como, por ejemplo, aumento de peso, hipertensión, fatiga crónica, alteraciones del sueño, deterioro cognitivo, debilita el sistema inmune, disfunción sexual y bloquea la reproducción sexual, reduce la absorción de calcio y disminuye la densidad ósea, entre otras. Niveles altos y mantenidos de cortisol están muy relacionados con el desarrollo de cuadros de ansiedad y con la depresión.

Las principales alteraciones del eje HHA relacionadas con la depresión se pueden agrupar y son las siguientes:

1. Secreción basal de hormonas
 - Aumento de CRH en plasma y líquido cefalorraquídeo
 - Aumento del número de episodios en los que se secreta ACTH
 - Niveles elevados de cortisol en plasma
 - Elevación del cortisol libre en orina durante 24 horas

2. Estudios de imagen

- Reducción del volumen del hipocampo / cambios en la forma del hipocampo (las alteraciones en hipocampo se han relacionado con la disminución de la neurogénesis adulta)

- Agrandamiento de la glándula pituitaria

- Hipertrofia suprarrenal

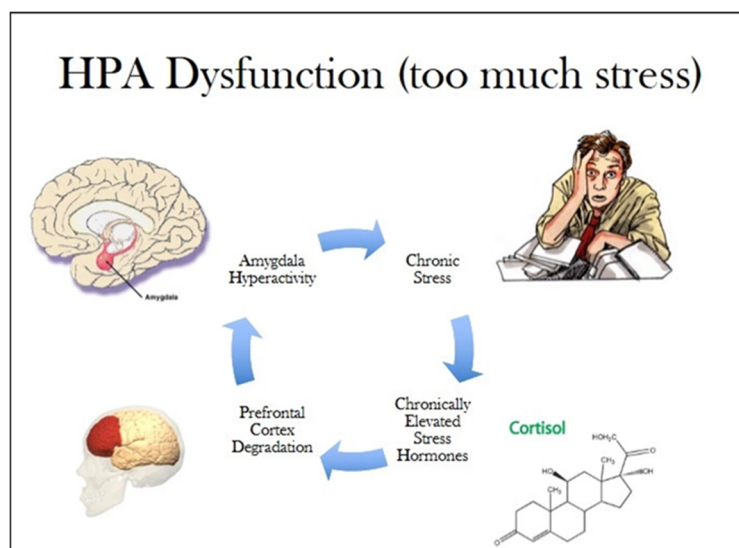
3. Descubrimientos postmortem (pacientes depresión)

- Niveles elevados de ARNm de CRH y aumento del número de neuronas que expresan CRH en el hipotálamo

- Disminución de los receptores hipofisarios de CRH

4. Test funcionales

La continua hiperactivación del eje HHA no solo deteriora el hipocampo como ya hemos explicado, sino que también altera la corteza prefrontal. Como ya se ha explicado la corteza prefrontal racionaliza las emocionales. A medida que pasa el tiempo y el deterioro de esta área es mayor la amígdala va perdiendo esta “regulación” por parte de la corteza por lo que las emociones cada vez se perciben de forma más intensa.



Estas alteraciones físicas van, como no, acompañadas de un cuadro de comportamiento depresivo. ¿Qué es lo que se observa? Los rasgos distintivos de la

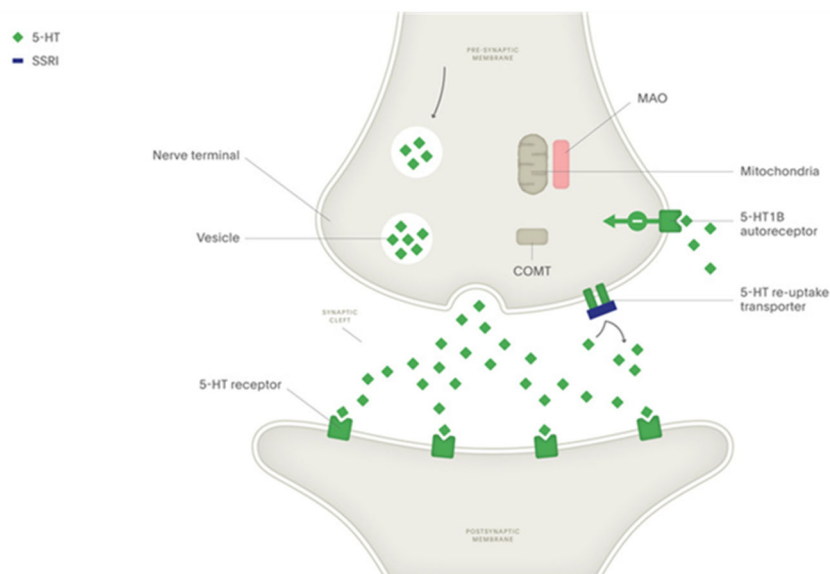
depresión son que los pacientes tienen una visión a menudo distorsionada de la realidad percibiéndola como mucho más negativa que cualquier otra persona (sesgo emocional negativo). Por otro lado tienen la incapacidad de sentir placer, es lo que se conoce como anhedonia. También se encuentra asociada cuadros de ansiedad.

Papel de la serotonina

El 90 % del total de la serotonina (5-HT) presente en el cuerpo humano, puede encontrarse en el tracto gastrointestinal y en las plaquetas de la sangre, el resto es sintetizado en neuronas del cerebro. La 5-HT es un neurotransmisor clave en la depresión, aunque la dopamina y la noradrenalina son otros neurotransmisores muy implicados.

Es un neuromodulador fundamental en el cerebro. Los procesos conductuales y neuropsicológicos modulados por la serotonina incluyen: el estado de ánimo, la percepción, la recompensa, la ira, la agresión, el apetito, la memoria, la sexualidad y la atención.

Inhibidores de la recaptación de serotonina



En la segunda mitad d ellos años 80 aparecieron los inhibidores de la recaptación de serotonina, son los antidepresivos más empleados, como la fluoxetina que como su nombre indican impiden la recaptación de serotonina manteniendo niveles altos de serotonina en la hendidura sináptica devolviendo sus concentraciones a un rango normal.

Su metabolismo está asociado en varios trastornos psiquiátricos y su concentración se ve reducida por el estrés. La síntesis de la serotonina se produce a partir del triptófano que es un aminoácido esencial y que por tanto debemos ingerir en la dieta. Una de las causas de depresión puede ser la falta de triptófano que puede producir cuadros de ansiedad, estrés e insomnio.

Fuentes de triptófano: abunda en los alimentos ricos en proteínas como el huevo, el amaranto, la leche, los cereales integrales, el chocolate, la avena, los dátiles, las semillas de sésamo, los garbanzos, las pipas de girasol, las pipas de calabaza, los cacahuetes, los plátanos, la calabaza, la espirulina, el queso cottage, las carnes rojas, el pescado, el pollo y las almendras, entre otros.

Otra razón por la que puede producirse un déficit de serotonina es porque en la ruta de síntesis haya falta de algunas de las enzimas como la triptófano hidroxilasa (TPH1 y 2) o triptófano decarboxilasa.

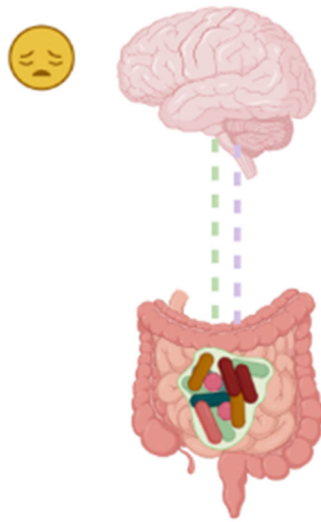
Papel de la microbiota en la depresión

La dieta se asocia a la inflamación, al estrés oxidativo y a la plasticidad y función cerebral que son factores fisiológicos potencialmente asociados a la depresión. Un estudio reciente concluye que los patrones dietéticos basados en frutas, verduras, cereales integrales, pescado, aceite de oliva y un bajo consumo de grasas y productos de origen animal están asociados a un menor riesgo de depresión. Mientras que una dieta tipo Western se asocia a un mayor riesgo de depresión.

La dieta es un factor que influye directamente modulando la microbiota intestinal. En base a esta información se han desarrollado multitud de estudios basados en modular la microbiota directamente con bacterias con efectos beneficiosos para la salud o probióticos. Algunos resultados han sido muy positivos, demostrando que existen diferentes bacterias con capacidades muy dispares desde aquellas que son capaces de modular el sistema inmune, inducir señales de saciedad, mejorar la respuesta al estrés o modificar el comportamiento ansiolítico y depresivo. Por lo tanto, la dieta influye en nuestra microbiota y nuestra microbiota es capaz de influir en nuestra salud mental.

La investigación epidemiológica en humanos ha revelado asociaciones entre alteraciones en la configuración de la microbiota intestinal (disbiosis) y trastornos psiquiátricos, como los desórdenes del estado de ánimo o afectivo y, entre estos, especialmente se encuentra la depresión. Se piensa que estas asociaciones entre disbiosis y depresión están determinadas en gran medida por factores psicosociales ambientales (trauma infantil, estrés laboral, falta de sueño) y el estilo de vida (dietas deficientes o poco saludables, vida sedentaria, medicación) así como por

otras características del individuo como su genoma, la edad, el sexo y la presencia de comorbilidades.



Además existen numerosos estudios en los que se ha trasplantado microbiota de pacientes deprimidos a ratones o ratas sanos y estos han desarrollado un comportamiento depresivo y viceversa. Resultados que indican que la microbiota intestinal podría tener un papel relevante en la depresión. Como ya hemos explicado existen diferentes estudios que relacionan la microbiota con enfermedades mentales. En 2019 investigadores holandeses demostraron en un análisis metagenómico con una cohorte de 1054 personas que los pacientes con depresión mostraban una depleción de las especies *Coprococcus* y *Dialister*. También se indicó que la síntesis microbiana del metabolito de la dopamina, ácido 3,4-dihidroxifenilacético, se correlaciona positivamente con la calidad de vida mental e indicó un papel potencial de la producción microbiana del ácido γ -amino butírico en la depresión. Estos resultados proporcionan evidencia a escala poblacional de los vínculos del microbioma con la salud mental

En un estudio de 2019 con 40 individuos observaron que aquellos que tenían una mayor diversidad en la microbiota mostraron un juicio sobre sí mismos más positivo y menor predisposición a desarrollar depresión.

En otro estudio en 2019 con 32 pacientes con trastorno bipolar y depresión demostraron que aquellos que tenían una mayor diversidad en la microbiota intestinal mostraron una menor metilación de un gen clave en el trastorno bipolar, por lo que se concluyó que la mayor diversidad mejoraba la sintomatología.

La disbiosis es por tanto una constante en los pacientes con depresión. Sobre todo en aquellos que sufren una depresión mayor. Por otro lado la depresión también está vinculada a la inflamación. La inflamación de bajo grado crónica en pacientes con depresión también es un signo claro y típico de esta patología. En muchas ocasiones esta inflamación está asociada a una pérdida de la integridad de la barrera intestinal o “leaky gut” originada por una disbiosis de la microbiota intestinal.

Bibliografía:

1. Tottenham N, Sheridan MA. A review of adversity, the amygdala and the hippocampus: a consideration of developmental timing. *Front Hum Neurosci.* 2010 Jan 8; 3:68. doi: 10.3389/neuro.09.068.2009. PMID: 20161700; PMCID: PMC2813726.
2. Filip Van Den Eede, Stephan J. Claes. Mechanisms of depression: role of the HPA axis. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*, Volume 1, Issue 4, 2004, Pages 413-418, ISSN 1740-6765. <https://doi.org/10.1016/j.ddmec.2004.11.021>.
3. Limbana T, Khan F, Eskander N. Gut Microbiome and Depression: How Microbes Affect the Way We Think. *Cureus.* 2020 Aug 23;12(8):e9966. doi: 10.7759/cureus.9966. PMID: 32983670; PMCID: PMC7510518.



7. Microbiota y adicción a la comida

Ana Agustí Feliu

Marzo 2022

Contenido

Introducción.....	¡Error! Marcador no definido.
¿De qué depende el control de la ingesta?	¡Error! Marcador no definido.
Componente homeostático.....	3
Componenete hedónico	3
Circuito de recompensa cerebral	4
Sistema límbico.....	5
¿Existe la adicción a la comida?.....	7
Microbiota y adicción a la comida	8
Interacciones entre los alimentos, la microbiota intestinal y la permeabilidad intestinal en la regulación de la ingesta.....	8
Papel de la microbiota en los sistemas homeostático y hedónico que conducen a la adicción a la comida.....	9

Introducción

La adicción a la comida se caracteriza por mostrar alteraciones conductuales del comportamiento y alteraciones del cerebro que conducen a una pérdida del control de la ingesta de alimentos. Este concepto se hizo popular en la segunda mitad del siglo XX, cuando la obesidad se convirtió en un problema de salud pública. Las personas con obesidad a menudo tienen dificultad para controlar la ingesta de alimentos, lo que les lleva a comer en exceso. De hecho, la obesidad se asocia con frecuencia con trastornos alimentarios, por ejemplo, ingesta por atracón y/o adicción a la comida.



El concepto de adicción a la comida se basa en la evidencia de que los mecanismos de recompensa que regulan tanto el abuso/adicción de sustancias como el consumo excesivo de alimentos apetecibles son esencialmente los mismos, la activación del circuito de recompensa, incluyendo las vías mesolímbicas de la dopamina, vías opioides y cannabinoides. Sin embargo, la adicción a la comida difiere de la adicción a las drogas en que la comida es esencial para la vida y no existe un síndrome de abstinencia químico, de hecho no está reconocida como enfermedad en el Manual Diagnóstico y Manual Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5).

¿De qué depende el control de la ingesta?

El control de la ingesta de alimentos depende tanto de aspectos homeostáticos relacionados con las necesidades energéticas del organismo como de aspectos hedónicos que son los relacionados con el placer de comer.

Componente homeostático

El objetivo principal del componente homeostático es satisfacer las necesidades energéticas para mantener las funciones corporales. En este contexto, el hipotálamo es una de las áreas cerebrales más importantes que regulan la ingesta dietética, que está mediada por la síntesis y liberación de hormonas anorexigénicas como péptido YY (PYY), GLP-1, neuropéptido inhibitorio gástrico (GIP), colecistoquinina (CCK), insulina, leptina, glucagón y péptidos anorexigénicos como la proopiomelanocortina (POMC) y Transcripción regulada de cocaína y anfetamina (CART).

Componente hedónico

El apetito y la ingesta de alimentos también dependen del componente hedónico, que es el que proporciona placer. El componente hedónico está regulado por mecanismos centrales de recompensa que a menudo “pasan por encima” de los sistemas homeostáticos de saciedad. Es decir, que esta componente ignora las necesidades energéticas para atender al deseo de comer algo apetecible. Normalmente este neurocircuito se activa con comida alta en grasa y/o azúcar. De modo que el deseo y ansia de comer compulsivamente es independiente del hambre y las necesidades energéticas, esto ocurre a menudo en la ingesta por atracón típica de trastornos alimentarios como la bulimia nerviosa o la adicción a la comida.

Circuito de recompensa cerebral

El circuito de recompensa cerebral que participa en la adicción a la comida, como ya se ha dicho es el mismo que se activa en las adicciones a drogas. La adicción se define como una enfermedad crónica y recurrente del cerebro que se caracteriza por la búsqueda y el consumo compulsivo de drogas, a pesar de sus consecuencias nocivas. Se considera una enfermedad del cerebro porque las drogas son capaces de modificar este órgano tanto a nivel estructural como a nivel de funcionamiento. Estos cambios producidos en el cerebro pueden ser de larga duración, y pueden conducir a comportamientos peligrosos que se observan en las personas que abusan del consumo de drogas.



El principal neurotransmisor asociado a la respuesta de recompensa es la dopamina, que es clave en el "deseo" de comer. Las neuronas dopaminérgicas se proyectan al estriado, la corteza, el hipotálamo y el sistema límbico, incluido el núcleo accumbens (NAc), y regulan diferentes funciones fisiológicas, como la secreción de hormonas y el comportamiento emocional y motivacional. El circuito de recompensa se ha investigado en profundidad, ya que el consumo de la mayoría de las drogas de abuso provoca la liberación de dopamina en el NAc. Curiosamente, esto también ocurre en modelos animales después de consumir alimentos muy apetecibles ricos en azúcar y/o grasa.

Sistema límbico

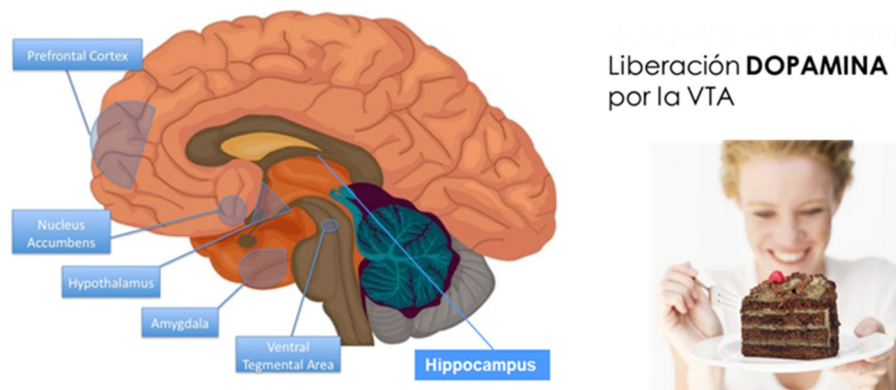
Las áreas que participan en este circuito forman parte de lo que se conoce como sistema límbico. El sistema límbico lo configuran diferentes áreas cerebrales y tiene funciones esenciales para el ser humano, principalmente controlar las respuestas relacionadas con la preservación de uno mismo y la de la especie, es decir la supervivencia del propio individuo y de la especie. Controla las respuestas emocionales, sexuales, de motivación, miedo, etc.

Las áreas que forman parte del sistema límbico son:

- Hipocampo,
- Área Ventral Tegmental (VTA)
- Amígdala
- Hipotálamo
- Nucleus accumbens
- Corteza Prefrontal

Para que se desarrolle una adicción primero tiene que haber una respuesta de recompensa. Esta respuesta consiste en recibir placer, gracias a la liberación de dopamina (el principal neurotransmisor asociado al placer) durante una experiencia. Este circuito es esencial para la supervivencia del ser humano. Por ejemplo, sentir placer comiendo o con el sexo es necesario para sobrevivir y que la especie se perpetúe.

La dopamina se libera en la VTA que se sitúa en el tronco del encéfalo y presenta vías dopaminérgicas encargadas de producir sensaciones agradables o de placer. Por eso participa en diversas funciones en el sistema de recompensa, motivación, cognición, adicción a las drogas, y puede ser foco de varios trastornos psiquiátricos



Pondremos un ejemplo para explicar cómo funciona la respuesta de recompensa. Supongamos que nos estamos comiendo un pastel delicioso ¿Qué ocurre en este circuito?

1. Vemos un pastel y comemos un trozo, en ese momento se libera dopamina desde la VTA hacia diferentes áreas del sistema límbico.
2. La dopamina se une a sus receptores en la amígdala y la estimula, se genera una emoción (¡oh qué bueno, me gusta!). La amígdala, es una de las principales áreas relacionadas con las emociones.
3. Cuando la dopamina llega al hipocampo este cumple con su función de memorizar la experiencia como algo placentero que hay que repetir. El hipocampo está en la parte media del lóbulo temporal y se conecta con diferentes áreas como la corteza prefrontal, el hipotálamo, la amígdala, etc. Su función principal es consolidar la memoria y el aprendizaje. Cuando se daña el hipocampo no puedes aprender nada nuevo, sin embargo, tus recuerdos antiguos permanecen intactos puesto que el almacenaje de recuerdos se realiza en la corteza. El hipocampo forma parte del sistema límbico/emocional porque existe un importante vínculo entre memoria y emociones. La consolidación de la memoria o de recuerdos se realiza de forma más sólida si está asociada a una emoción.
4. Cuando la dopamina llega al NAcc se une a sus receptores y envía señales motoras para realizar la acción, en este caso, de coger otro trozo de pastel. El NAcc pertenece a los ganglios basales y está involucrado en el control motor. ES un área fundamental en las adicciones y por tanto en el circuito de recompensa. De hecho, los niveles de dopamina en el NAcc nos indican el funcionamiento de la vía de recompensa asociada a las adicciones.
5. El hipotálamo es la región del cerebro más importante para la coordinación de conductas esenciales, vinculadas al mantenimiento de la especie. Regula

la liberación de hormonas de la hipófisis, mantiene la temperatura corporal, y organiza conductas, como la alimentación, ingesta de líquidos, apareamiento y agresiones. Es el regulador central de las funciones viscerales autónomas y endocrinas y recoge información visceral y endocrina.

6. Cuando la dopamina se une a los receptores de la corteza prefrontal se activa la parte racional del cerebro. En este caso nos ayudaría a prestar más atención a lo que está sucediendo y al objeto que nos está proporcionando placer en ese momento.

¿Existe la adicción a la comida?

Como se ha demostrado en varios estudios la liberación de dopamina en el NAcc cada vez que se consume una droga de abuso está más que demostrado. Se piensa que los impulsos dopaminérgicos de la VTA modulan la actividad de las neuronas del NAcc. Estas terminales dopaminérgicas provenientes de la VTA son el sitio de acción de drogas altamente adictivas como la cocaína y la anfetamina, las cuales provocan un aumento en la liberación de dopamina en el NAcc. Además de la cocaína y la anfetamina, se ha visto que casi todas las drogas de uso recreativo (heroína, morfina, nicotina) son capaces de incrementar los niveles de dopamina en el NAcc.

Diferentes estudios han demostrado que la comida sabrosa también hace que se libere dopamina en el NAcc, sin embargo esta liberación disminuye al contrario que con las drogas con la exposición repetida. Otro equipo de investigadores demostró que ratas que beben agua azucarada de forma continuada siguen liberando dopamina en NAcc tras 21 días de ingesta. Se ha visto además que la sacarina también es capaz de liberar dopamina en NAcc.

Por lo tanto sí se puede hablar de adicción a la comida.

Microbiota y adicción a la comida

El papel de la microbiota intestinal en la adicción a la comida está muy relacionado con las alteraciones que se producen en la regulación del metabolismo debido fundamentalmente a la ingesta de alimentos ricos en grasa y azúcar. Como ya hemos estudiado este tipo de dietas conduce con facilidad a la disbiosis desencadenando una serie de procesos como el “leaky gut” y la endotoxemia. Por otro lado veremos que la regulación de la ingesta mediada por mecanismos hedónicos también puede verse afectado por la exposición repetida a este tipo de dieta.

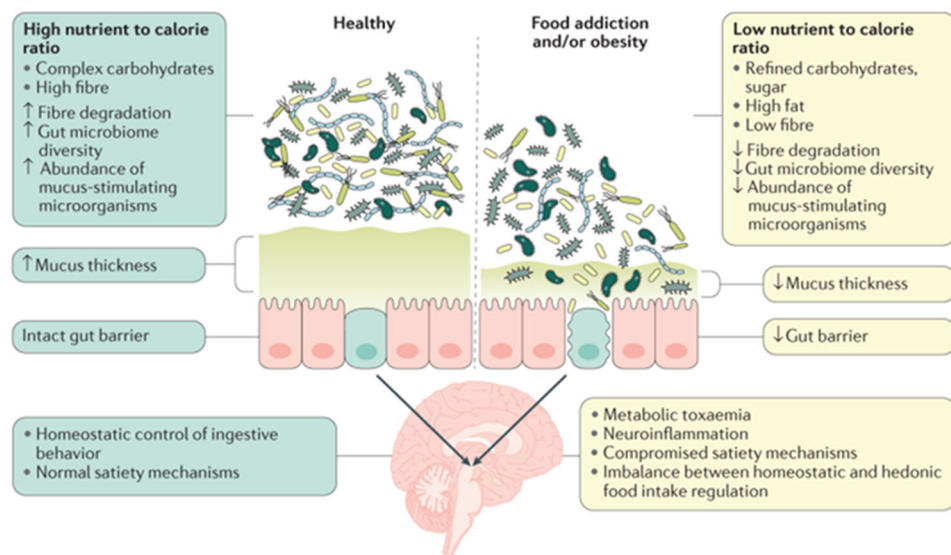
Interacciones entre los alimentos, la microbiota intestinal y la permeabilidad intestinal en la regulación de la ingesta

Existe una compleja relación entre la dieta, la microbiota y la ingesta. Esta depende de la secreción de diferentes hormonas metabólicamente activas por parte de las células enterocromafines. La secreción de estas hormonas genera una respuesta en el SNC: ingesta o no ingesta.

Como se ve en la siguiente figura, una dieta saludable (rica en fibra y baja en grasas y azúcares) se asocia a una alta diversidad de la microbiota intestinal, incluida la abundancia de taxones que estimulan el moco (mucus) en humanos y modelos animales. La combinación de una capa de moco intacta y un epitelio intestinal hermético da como resultado una barrera intestinal intacta o íntegra.

Una dieta poco saludable (rica en grasas y azúcares y baja en fibra) se asocia a una menor diversidad microbiana, una reducción de los microorganismos que estimulan el moco, una reducción del grosor de la capa de moco y un aumento la filtración epitelial. Este proceso da lugar a una reducción de la función de barrera intestinal (síndrome del intestino permeable o leaky gut) y la activación del sistema

inmunitario asociado al intestino por productos microbianos, como el lipopolisacárido (LPS). La combinación de un intestino permeable y una sobreabundancia de productos bacterianos inflamatorios da lugar a niveles plasmáticos elevados de LPS y citoquinas proinflamatorias. Este estado de endotoxemia metabólica ha demostrado que reduce los mecanismos centrales de saciedad al reducir la secreción enteroendocrina de las hormonas de la saciedad PYY, colecistoquinina y serotonina (5-HT), y reduciendo la expresión de los receptores de péptidos anorexigénicos y de la leptina en las aferencias vagales y en el hipotálamo, respectivamente, lo que conduce a una desinhibición de los mecanismos de saciedad y por tanto a un aumento de la ingesta.



Papel de la microbiota en los sistemas homeostático y hedónico que conducen a la adicción a la comida

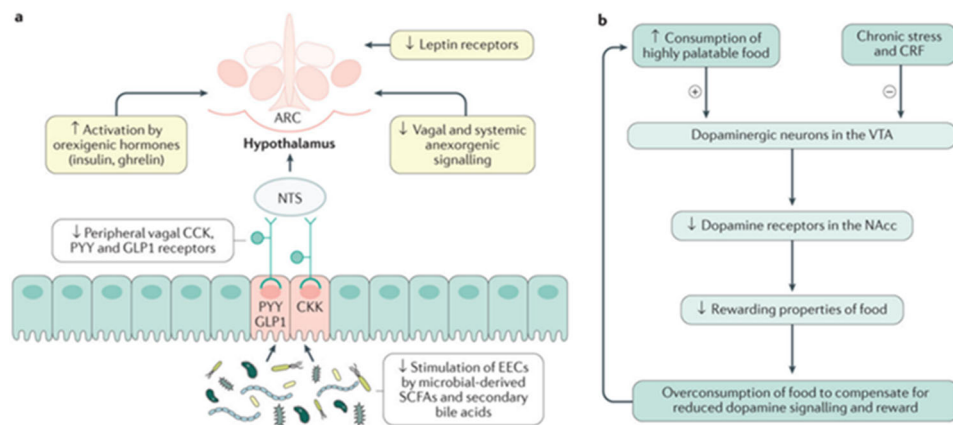
Desinhibición de los mecanismos de saciedad vagales e hipotalámicos inducida por la dieta.

Como se observa en la siguiente figura, una dieta rica en grasas y baja en fibra reduce la liberación de hormonas de la saciedad (GLP1, PYY, CCK) por parte de las células enteroendocrinas (EECs) en el intestino inducida por los AGCC derivados de la fibra dietética. Esto produce una disminución de la expresión de receptores de

estas hormonas de la saciedad en las aferencias vagales que inervan las EEC y por tanto una disminución de la señalización de saciedad mediada por el núcleo arcuato del hipotálamo (ARC).

También se observa una reducción en la expresión de los receptores hipotalámicos que median el efecto de otras señales anorexígenas (leptina) que llegan al ARC lo que da lugar a un efecto ilimitado de las señales orexigénicas (grelina).

Por lo tanto, la exposición crónica a una dieta alta en grasas y baja en fibra regula a la baja los mecanismos inhibidores de la regulación homeostática de la ingesta. Este mecanismo se observa en la parte de la izquierda de la siguiente figura.



Desensibilización del mecanismo de recompensa

La desensibilización del mecanismo de recompensa se desarrolla con la exposición repetida a un estímulo concreto y se caracteriza por una alteración de la señalización de la dopamina, en parte a través del receptor para dopamina D2 (D2R). Este proceso reduce la satisfacción obtenida con un estímulo agudo que antes producía placer, como las drogas. Entre otras causas, la desensibilización se debe, en parte, a una menor liberación de dopamina en el NAc y a una menor densidad de D2R. Este proceso ocurre típicamente en la adicción a las drogas. Sin embargo, una situación similar se observa en la exposición continuada a comida rica en grasa y azúcar, lo que puede llevar a un trastorno alimentario.

En la desensibilización de los mecanismos de recompensa se observa una deficiencia de dopamina y una reducción de la estimulación dopaminérgica de las neuronas del NAc como resultado de la reducción de la dopamina desde la VTA y una disminución en la expresión de receptores de dopamina en las neuronas del

NAc. Esto reduce la satisfacción que producen los alimentos ingeridos, y conduce a la ansiedad y al consumo excesivo de alimentos poco saludables en un intento de compensar la reducción de la señalización de la dopamina. La liberación de CRF y los niveles de glucocorticoides inducidos por el estrés crónico también tienen un efecto inhibitor sobre la señalización de la dopamina.

Bibliografía:

1. Gupta A, Osadchiy V, Mayer EA. Brain-gut-microbiome interactions in obesity and food addiction. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Nov;17(11):655-672. doi: 10.1038/s41575-020-0341-5. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32855515; PMCID: PMC7841622.
2. Agustí A, Campillo I, Balzano T, Benítez-Páez A, López-Almela I, Romaní-Pérez M, Forteza J, Felipe V, Avena NM, Sanz Y. *Bacteroides uniformis* CECT 7771 Modulates the Brain Reward Response to Reduce Binge Eating and Anxiety-Like Behavior in Rat. *Mol Neurobiol*. 2021 Oct;58(10):4959-4979. doi: 10.1007/s12035-021-02462-2. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34228269; PMCID: PMC8497301.