



4. Microbiota, metabolismo y sistema endocrino

Ana Agustí Feliu

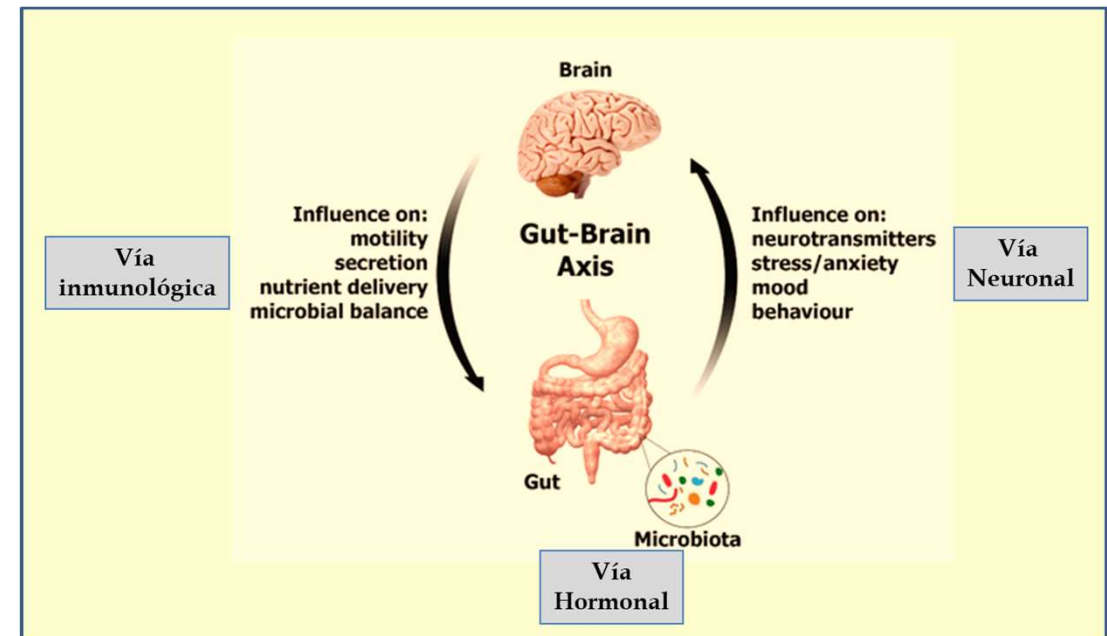


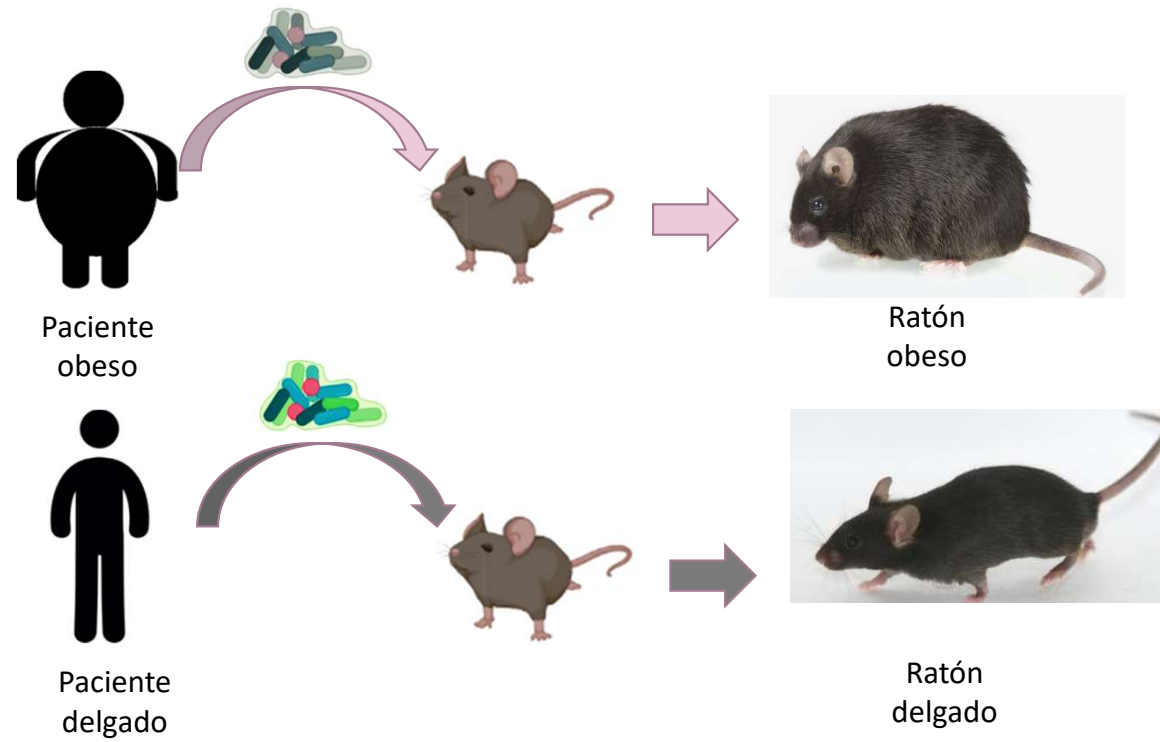
Introducción

Comunicación bidireccional

- Neuronas
- Células inmunes
- Células enterocromafines

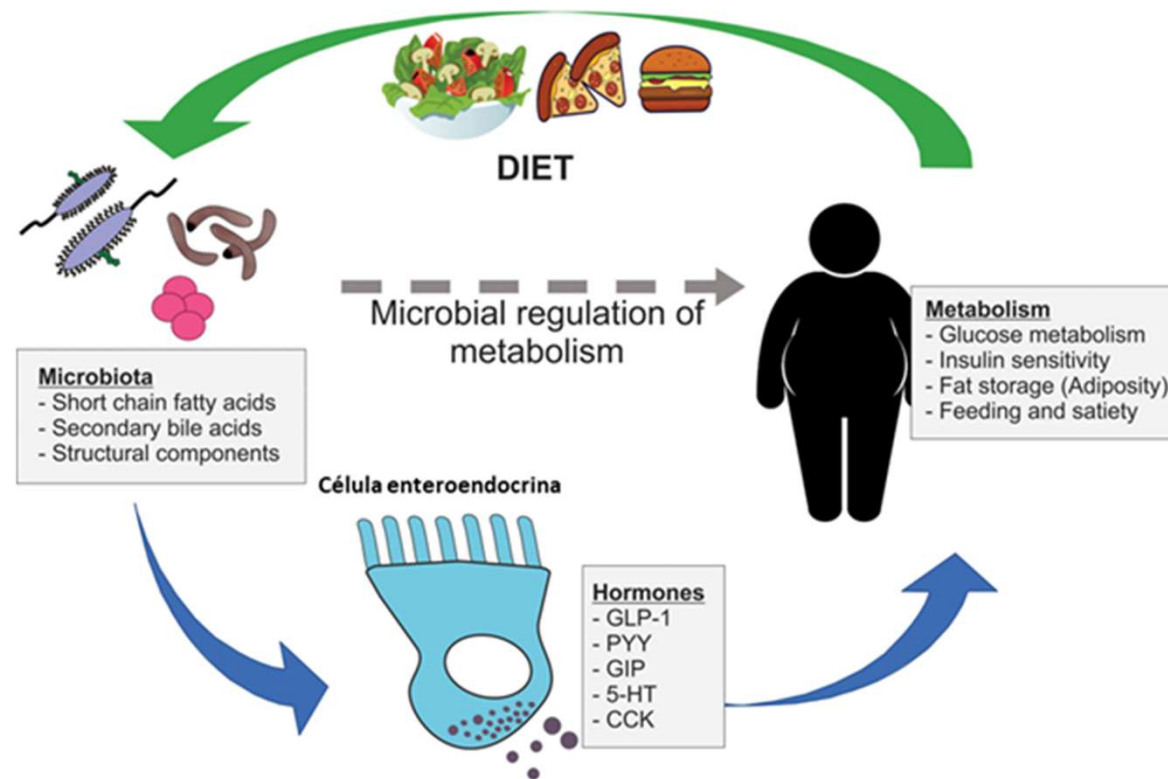
Regula equilibrio energético por señales apetito/saciedad.

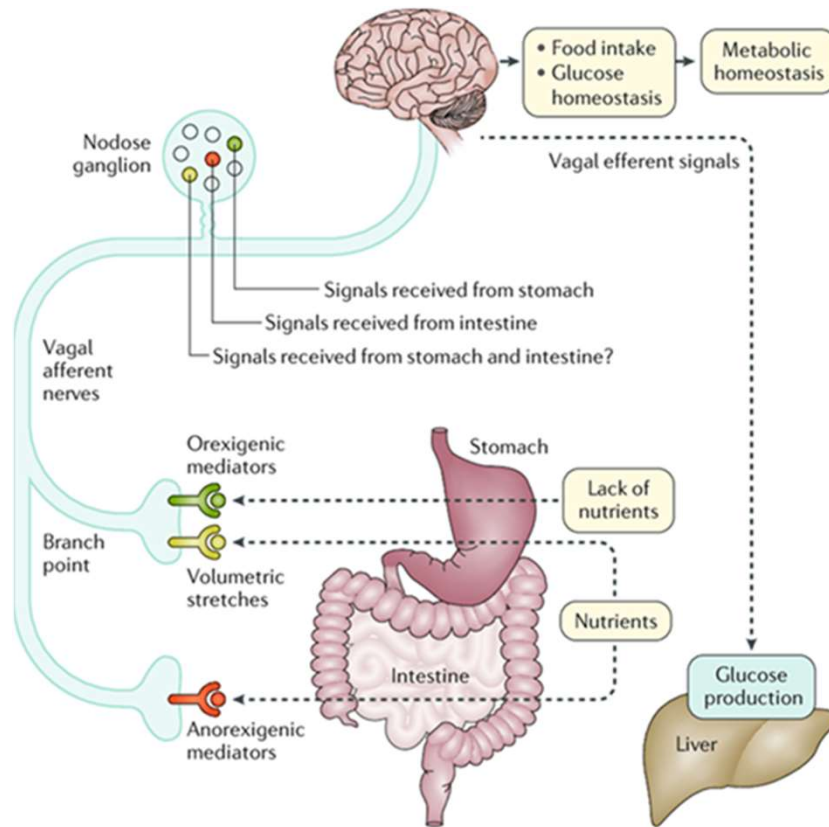




La microbiota intestinal juega un papel relevante en el metabolismo del hospedador

Regulación del equilibrio energético





Hormonas y péptidos ANOREXIGÉNICOS

PYY
GLP-1
GIP
CCK
Insulina
Leptina
Glucagón

POMC
CART

Se liberan tras las comidas
Señales saciedad

Hormonas y péptidos OREXIGÉNICOS

Grelina

NPY
AgRP
Orexina A
MHC

Necesidad energética
Señales apetito

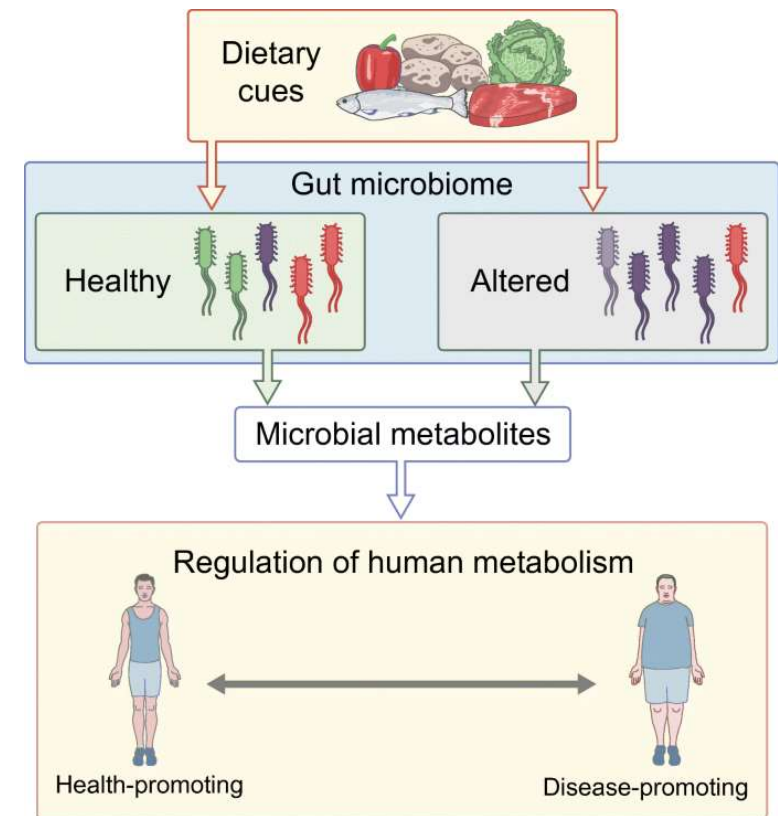


Metabolitos microbianos que interaccionan con células del huésped

AGCC

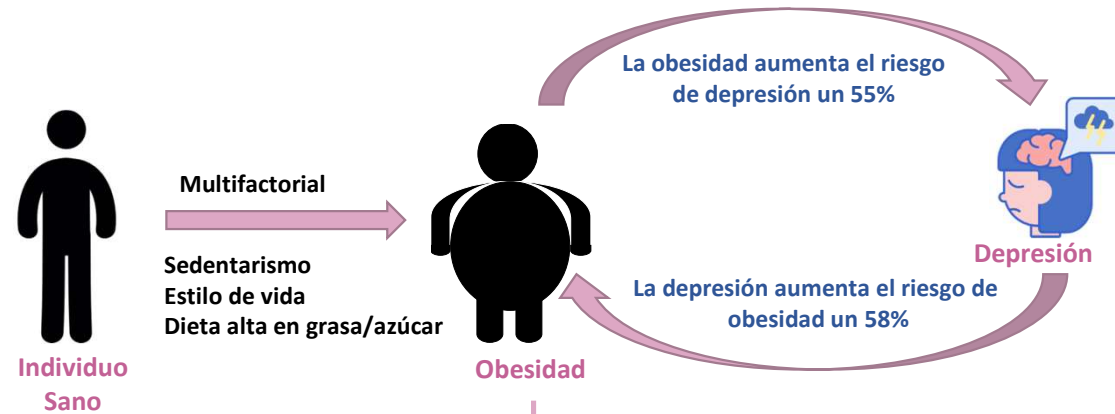
Ácidos biliares

Componentes estructurales microbianos





Obesidad



Obesidad /Sobrepeso
Mundial



39%

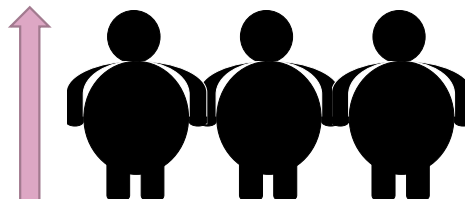
Adultos

www.ephedraformacion.com

(WHO, 2016)



Europa en 2025: 33 países de 53

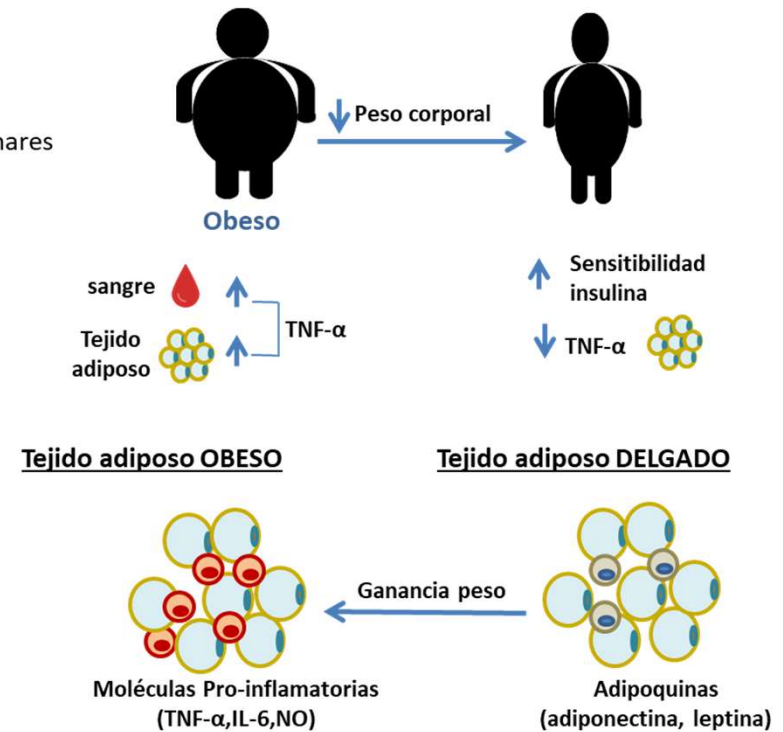
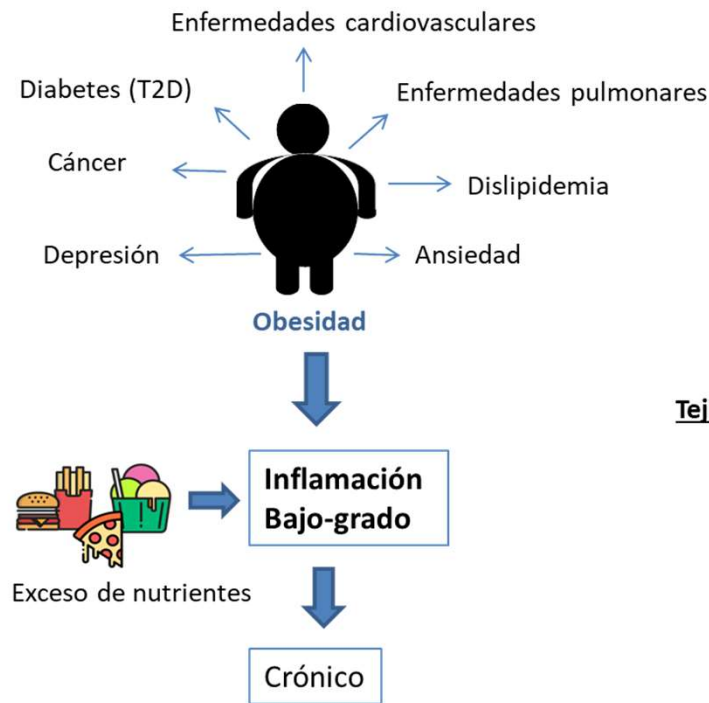


20% prevalencia

Importante factor riesgo

- 35% isquemia corazón
- 55% hipertensión
- 80% DT2

¿Existe algún mecanismo común a todas estas enfermedades?





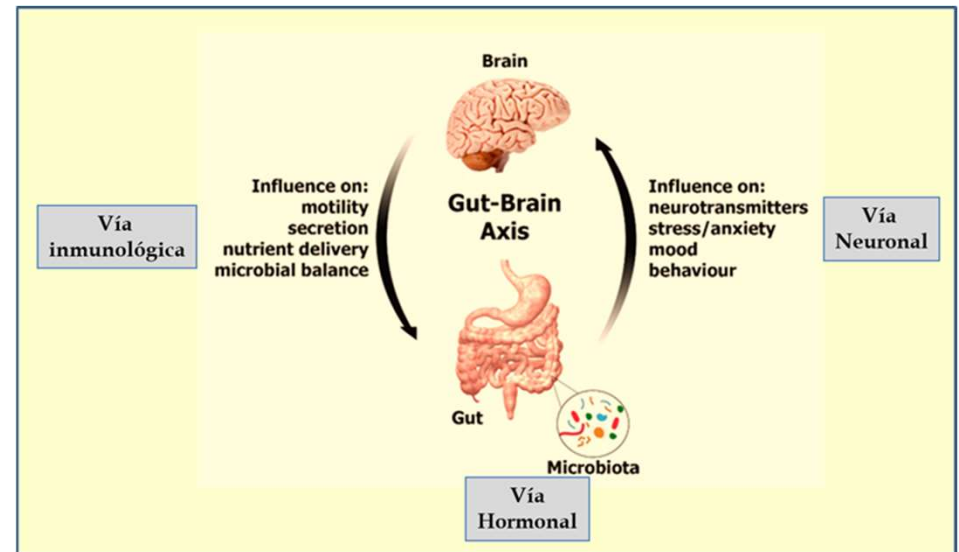
Obesidad, microbiota y eje intestino-cerebro

Obesidad



Bacteroidetes: Firmicutes

?





Diabetes Tipo 2



- Enfermedades del corazón
- Ataques cerebrales
- Daño en los nervios
- Enfermedades de los riñones
- Problemas en los pies
- Enfermedades de los ojos
- Enfermedades de las encías
- Otros problemas dentales
- Problemas sexuales y de la vejiga
- Enfermedad del hígado graso no alcohólico
- Apnea del sueño
- Depresión
- Algunos tipos de cáncer
- Demencia.



DT2 y alteraciones de la microbiota

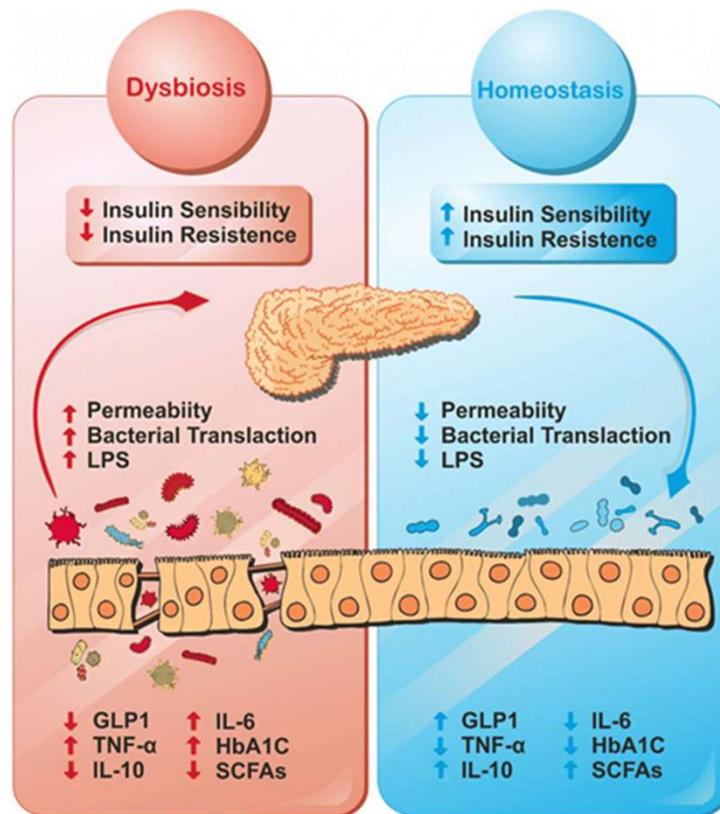
Correlaciones -

- ↓ *Faecalibacterium prausnitzii*
- ↓ *Bifidobacterium*
- ↓ *Roseburia*
- ↓ *Akkermansia*

Correlaciones +

- ↑ *Ruminococcus*
- ↑ *Fusobacterium*
- ↑ *Blautia*

Mecanismos de la microbiota que pueden afectar al metabolismo en DT2



- **Modulación de la inflamación**

Roseburia intestinalis, Bacteroides fragilis, Akkermansia muciniphila, Lactobacillus plantarum, L. casei

- **Permeabilidad intestinal**

Bacteroides vulgatus y B. dorei, Akkermansia muciniphila

- **Metabolismo de Glucosa**

- **Oxidación, síntesis y gasto energético de los ácidos grasos**

Akkermansia muciniphila, Bacteroides acidifaciens, Lactobacillus gasseri y los AGCC



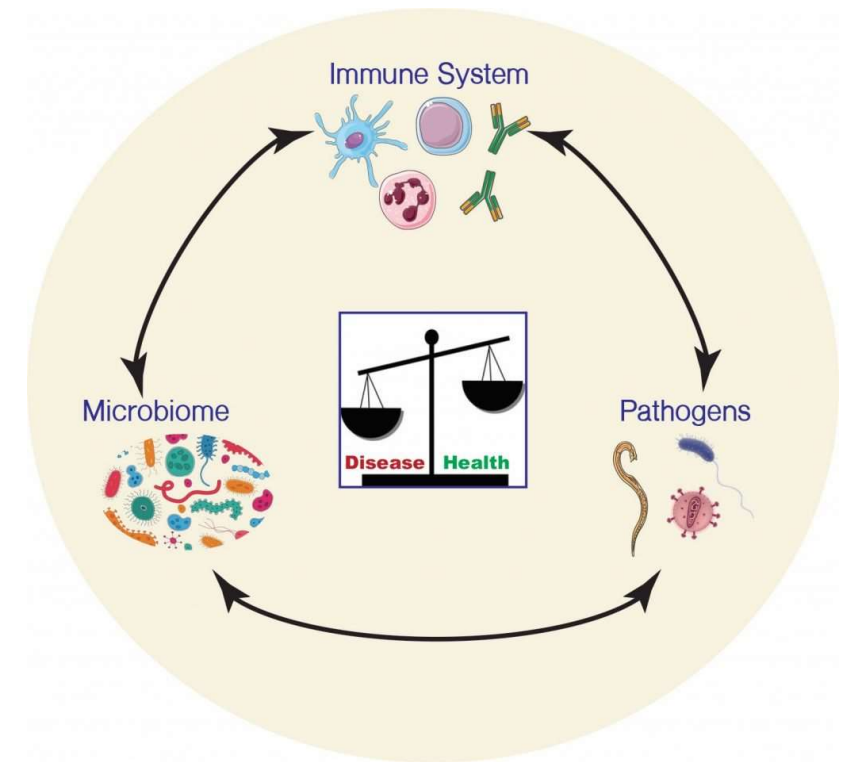
5. Microbiota y sistema inmune

Ana Agustí Feliu

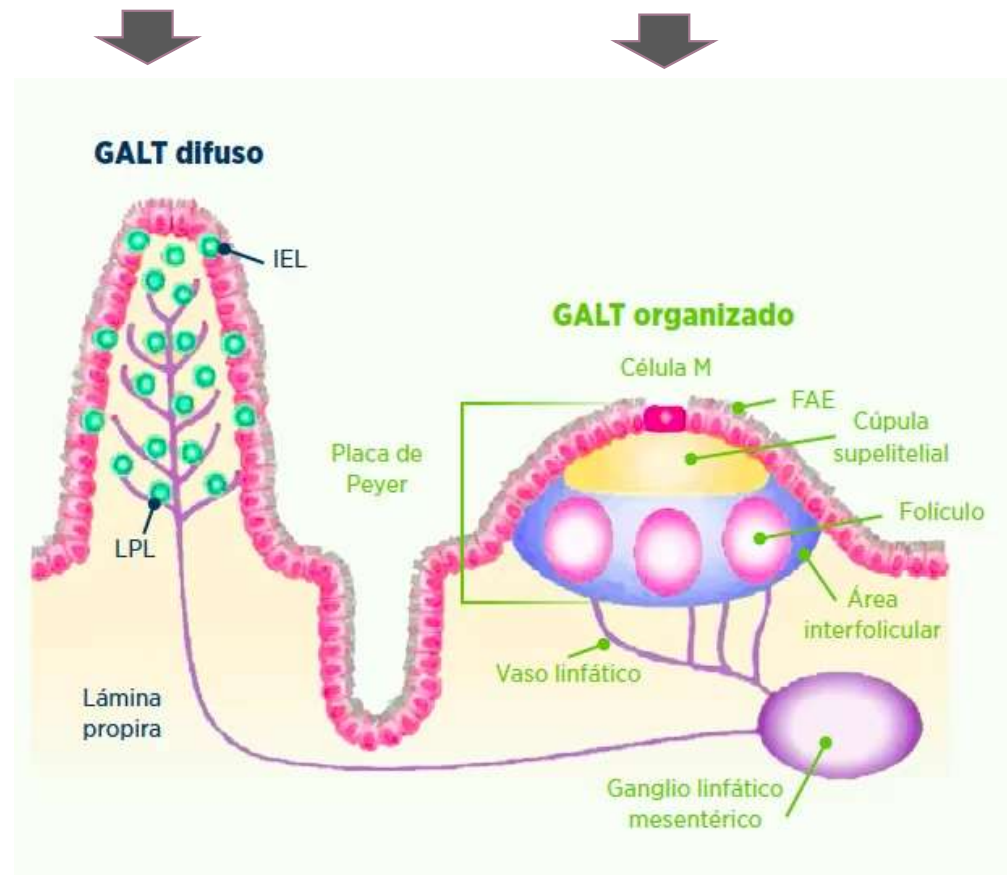


Introducción

- Equilibrio mutualista entre: Microbiota y huésped
- Sistema inmune: Limita microbiota
- Microbiota: Entrena Sistema Inmune
- Disbiosis-Barrera - endotoxemia
- Enfermedades
- Mecanismos de defensa: GALT



Anatomía y composición del GALT





Inmunidad innata y adaptativa

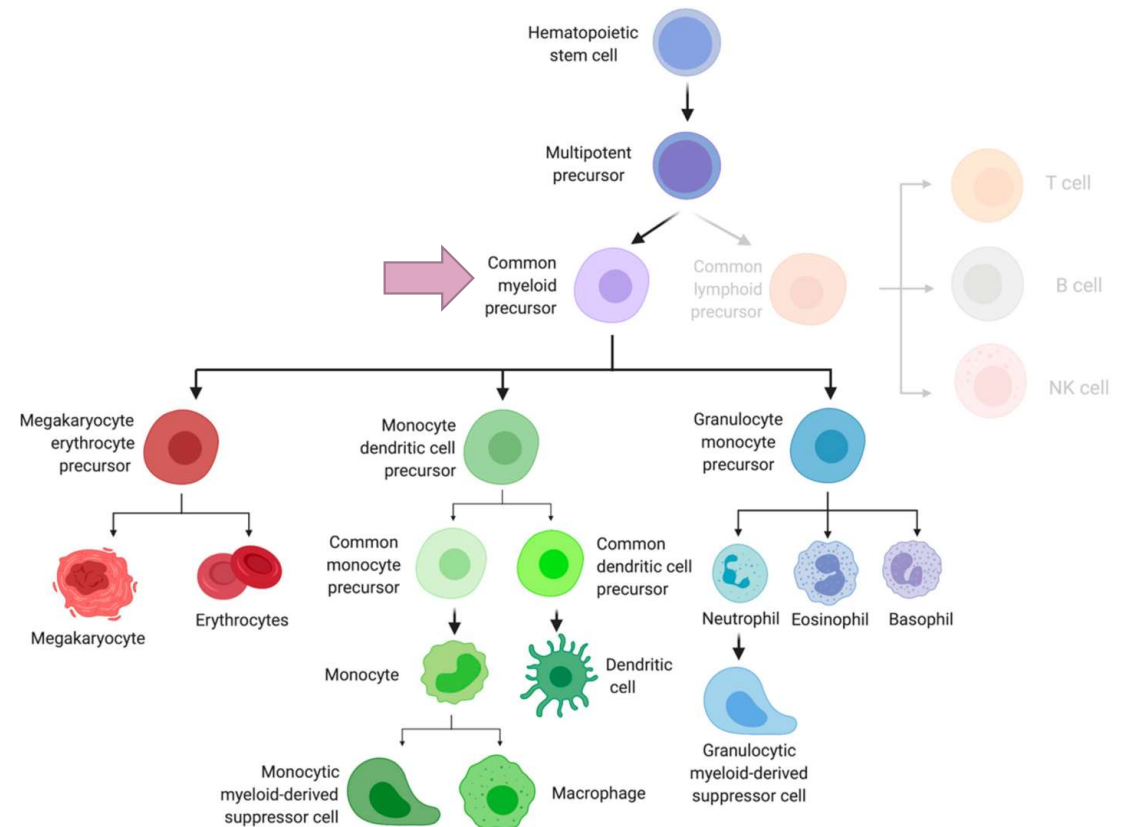
Inmunidad innata

Características:

- ✓ No específica
- ✓ No tiene memoria

Constituida por:

1. Barreras físicas
2. Barreras químicas
3. Bioquímicas
4. Microambientales
5. Células



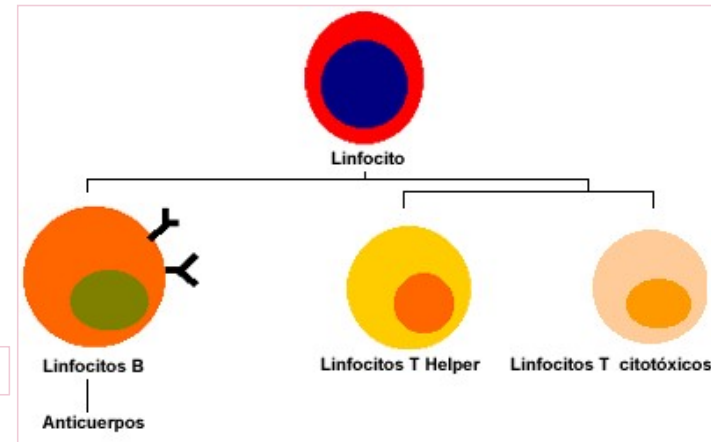
Inmunidad innata y adaptativa

Inmunidad adaptativa

Características:

- ✓ Específica
- ✓ Tiene memoria

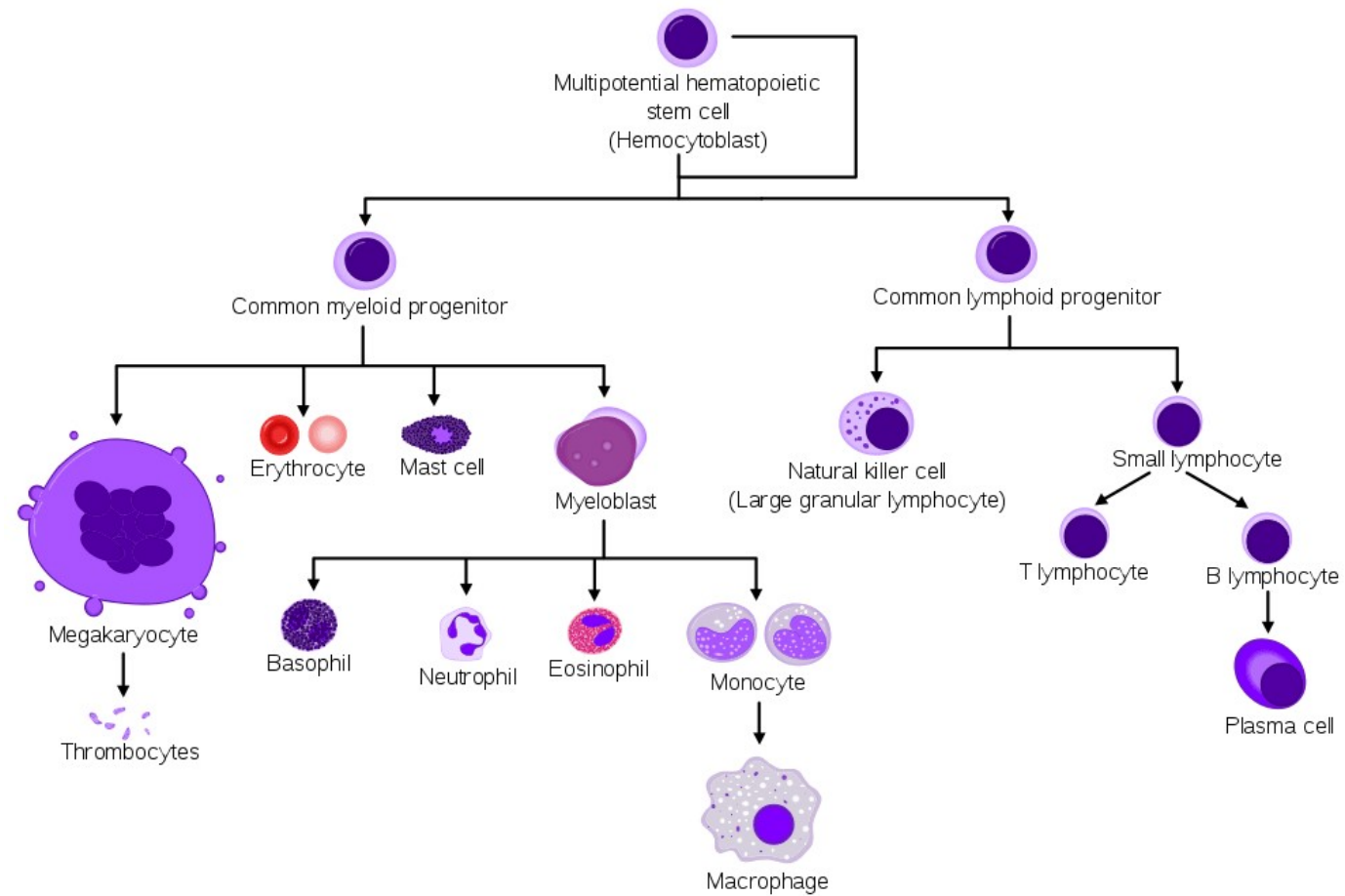
Linfocitos Treg



Consta de:

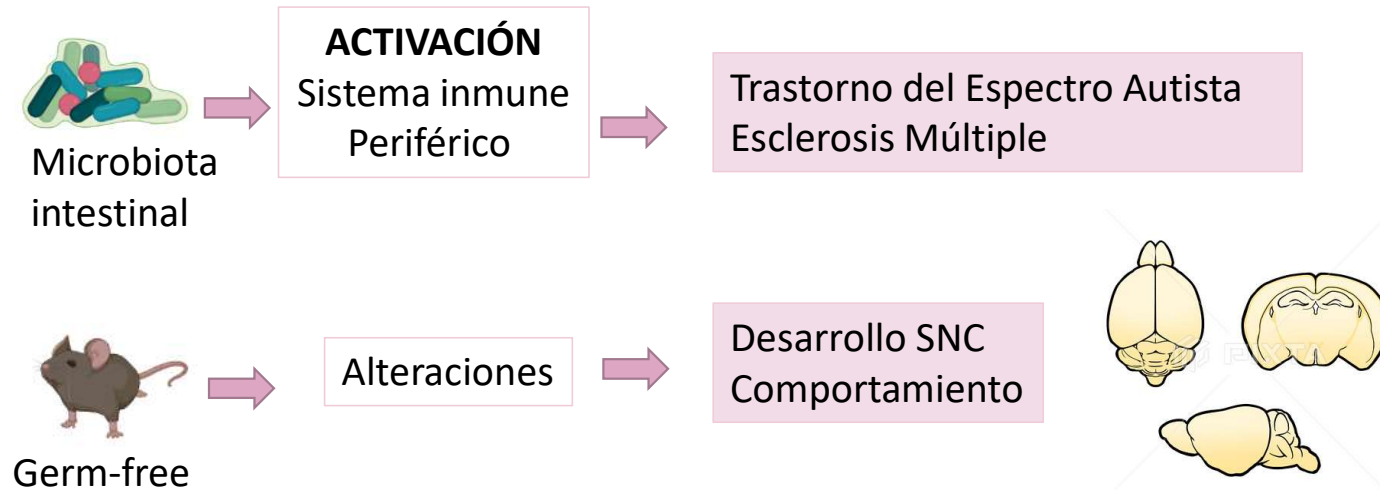
1. Moléculas con papel protector o defensivo
2. Células con capacidad reguladora: linfocitos T cooperadores (T- helper)
3. Células con capacidad efectora: linfocitos T citotóxicos, NK, macrófagos.

Inmunidad innata y adaptativa





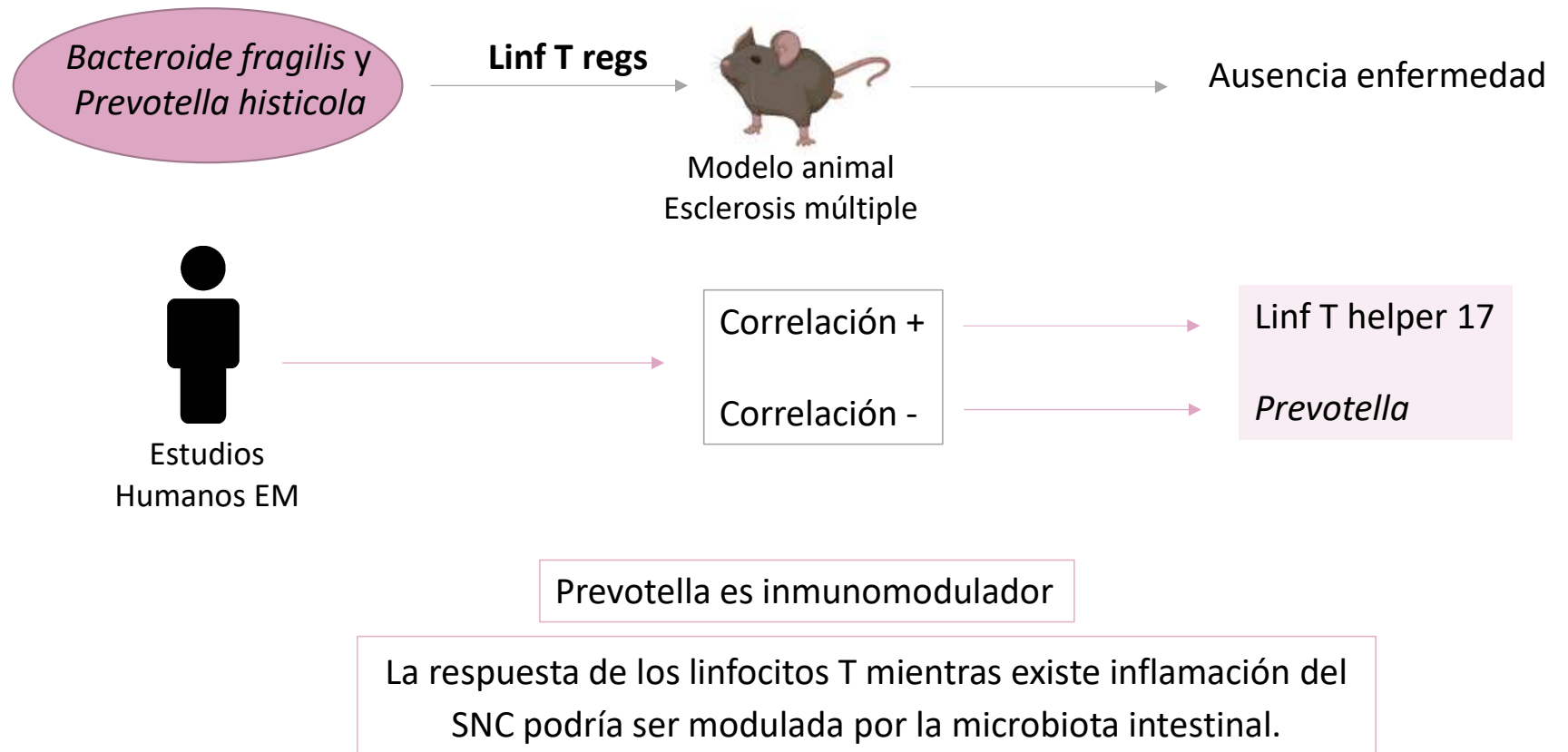
Interacción de la microbiota intestinal, sistema inmune y enfermedades del SNC



La microbiota intestinal es necesaria para un correcto funcionamiento del cerebro

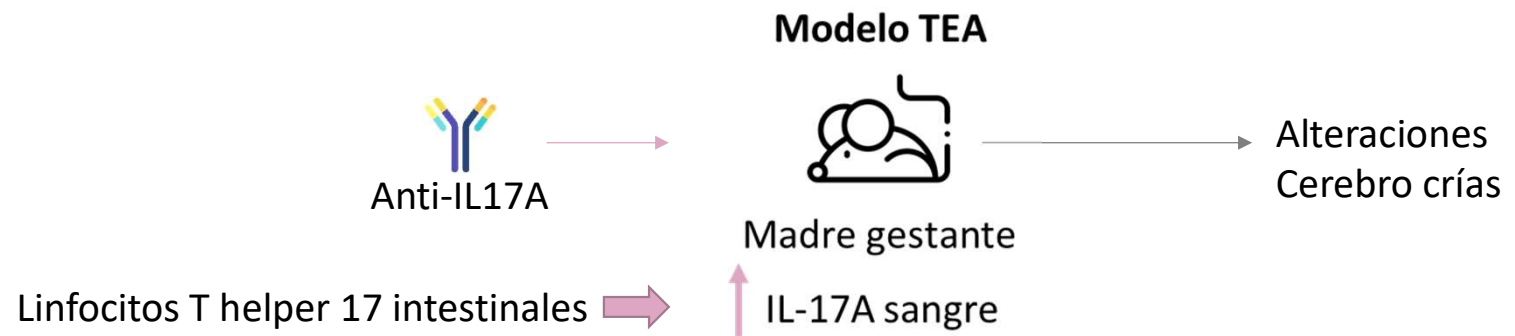


Interacción de la microbiota intestinal, sistema inmune y enfermedades del SNC





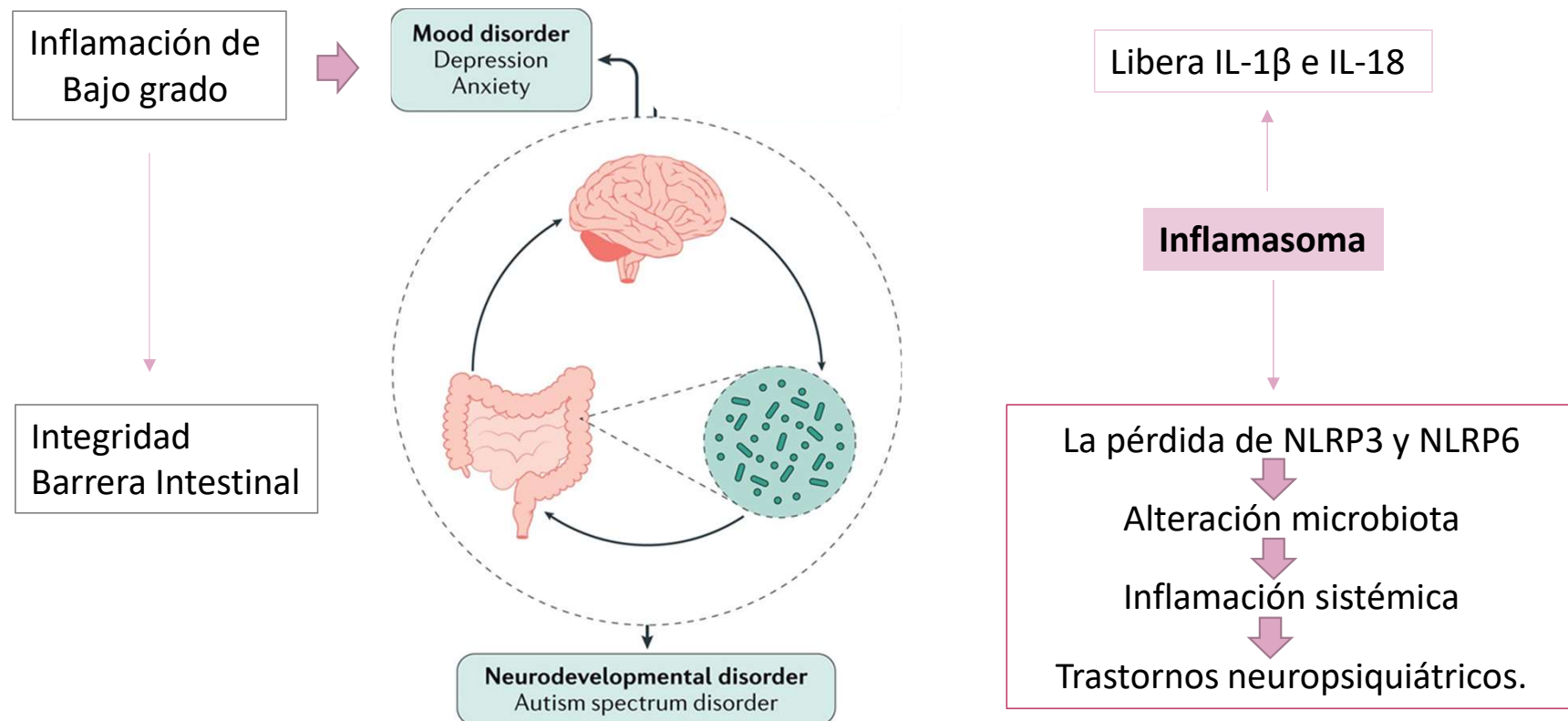
Interacción de la microbiota intestinal, sistema inmune y enfermedades del SNC



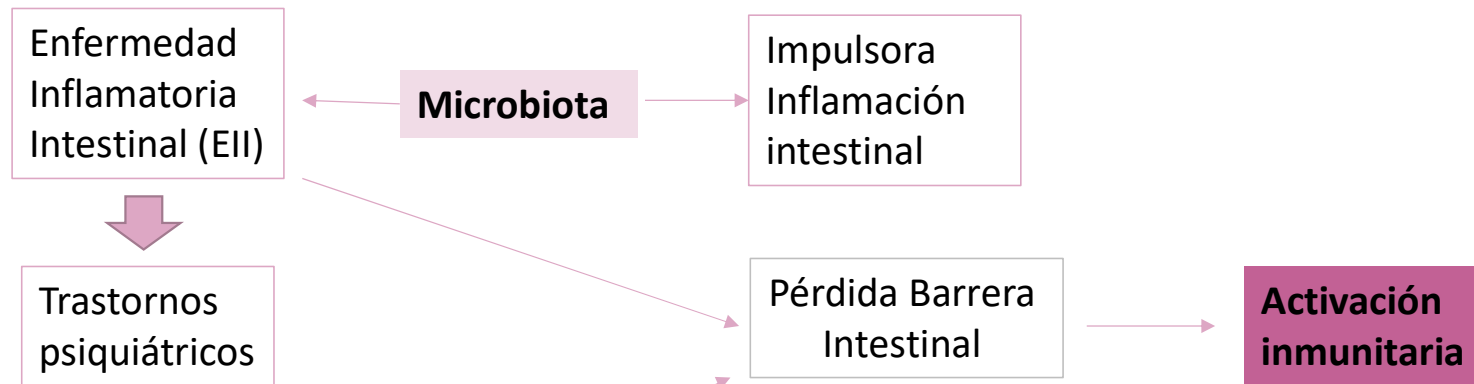
Papel causal de la microbiota intestinal en la regulación de un subconjunto de síntomas del TEA.



Inflamación de bajo grado en enfermedades neuropsiquiátricas



Inflamación crónica intestinal y enfermedades neurodegenerativas



Hipótesis vínculo:

1. Desequilibrio de los microbios intestinal pro y antiinflamatorios.
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



6. Microbiota, cerebro y emociones

6.1. Microbiota y estrés

Ana Agustí Feliu



Introducción

Estrés:

- Psicológico
- Ambiental
- Físico

Asociado a enfermedades

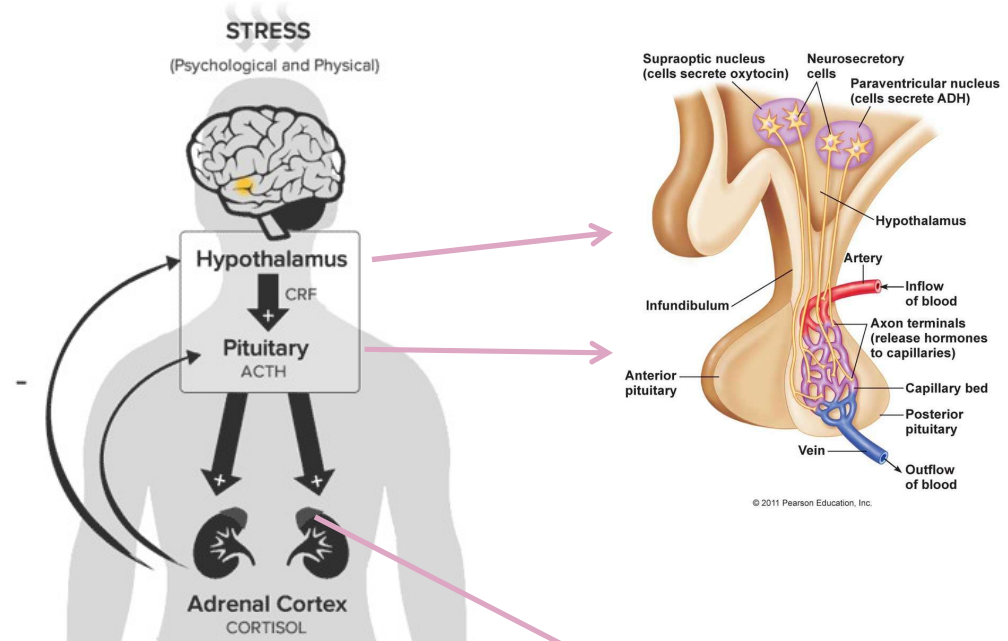
Activación eje HHA

Estrés agudo ↔ Estrés crónico



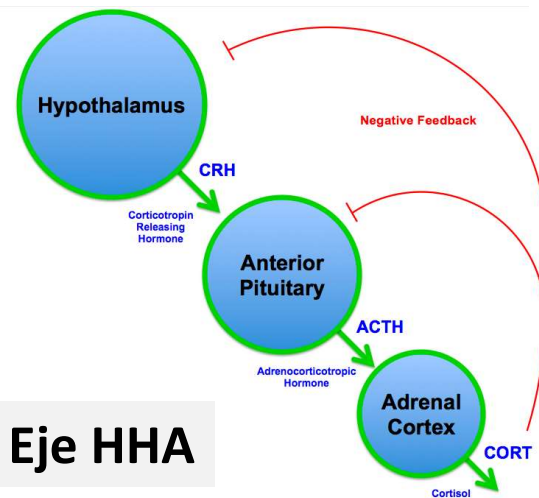
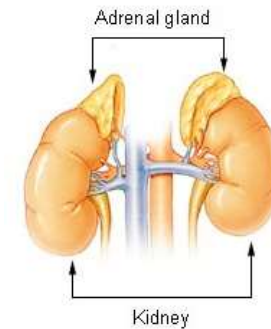


Eje Hipotálamo-Hipófisis-Glándula adrenal (HHA)



Cortisol: Humanos
Corticosterona: roedores

Liberación:
Cortisol (corteza)
Adrenalina (med)
Noradrenalina



Eje HHA



HHH

Cortisol: glucocorticoide



Metabolismo de la glucosa y la grasa, el metabolismo óseo, la capacidad de respuesta cardiovascular y la función inmunitaria

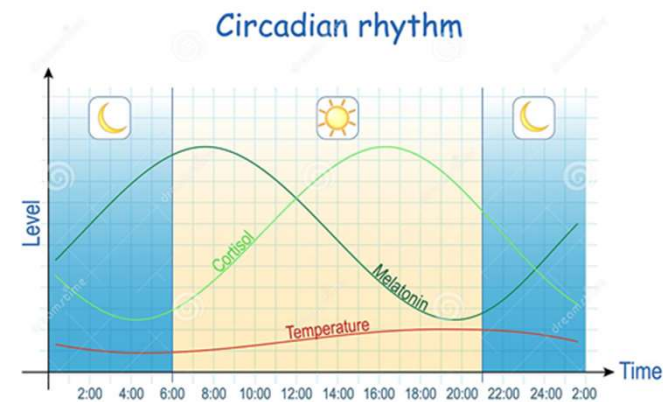
Receptores

Alta afinidad (0.5 nM): Mineralocorticoide

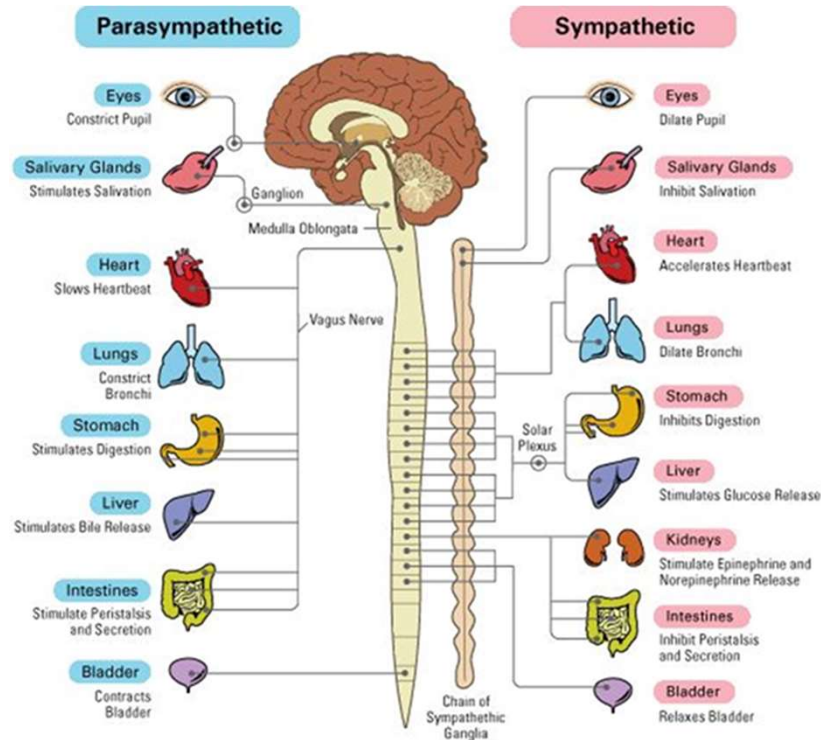
Baja afinidad (5 nM): Glucocorticoides

Liberación CRH:

- Niveles cortisol
- Ritmos circadianos



Sistema nervioso Simpático



Schema Explaining How Parasympathetic and Sympathetic Nervous Systems Regulate Functioning Organs

Principales neurotransmisores:

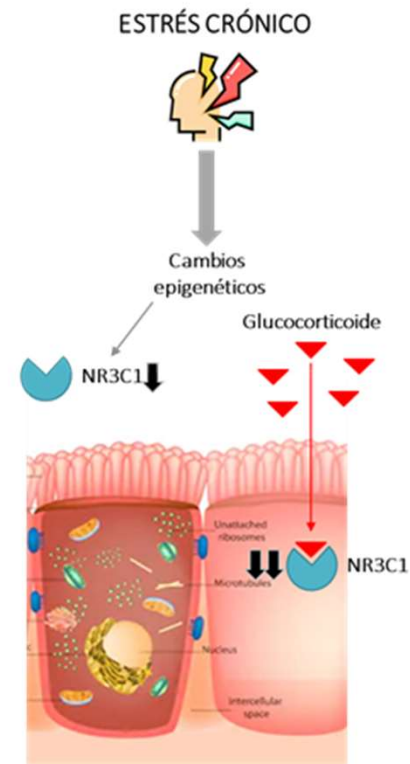
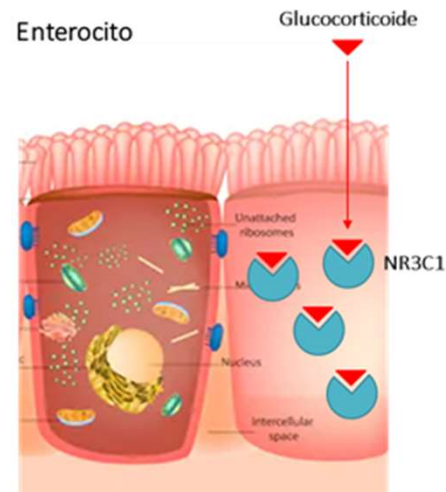
- Adrenalina
- Noradrenalina



Alteraciones epigenéticas inducidas por el estrés

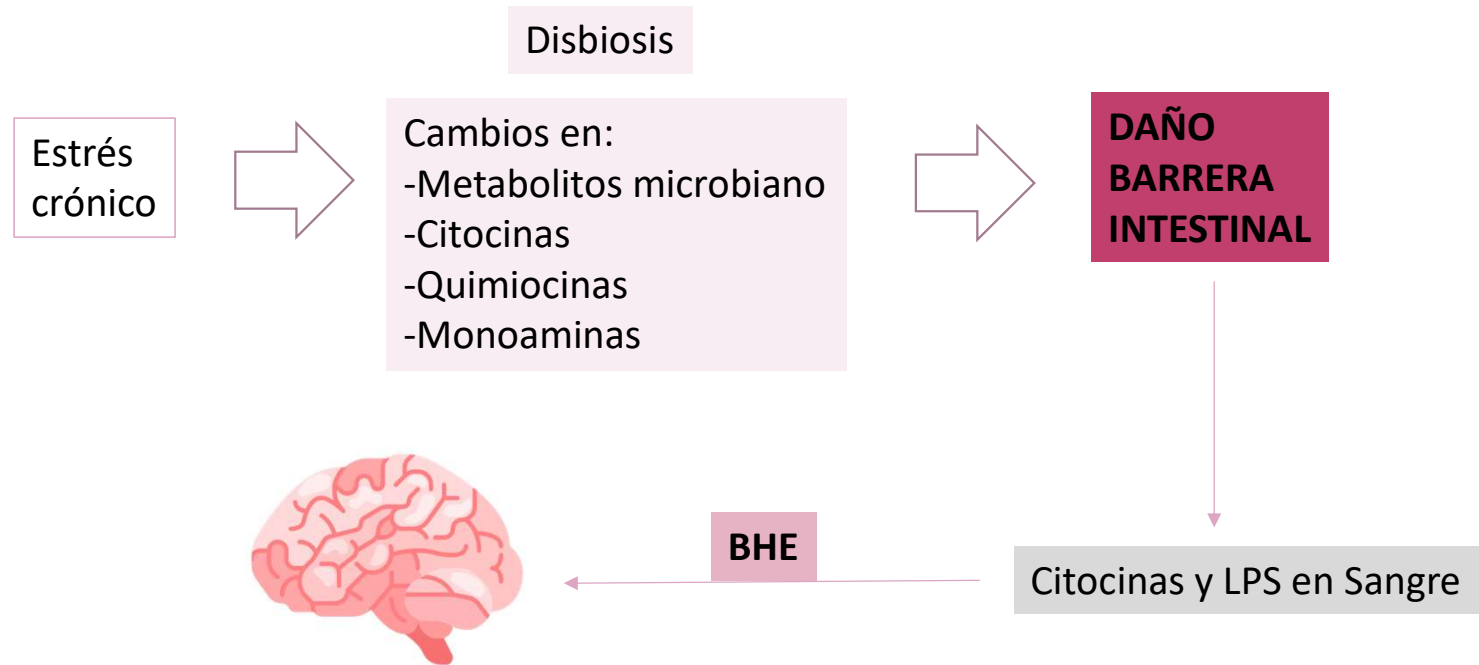
Alteraciones epigenéticas que se producen en el gen NR3C1 (receptor GR):

Disminución expresión
-Tejidos (cerebro y periferia)
-Plasma





Integridad de la barrera intestinal y barrera hematoencefálica





Efectos del estrés crónico sobre el SNC

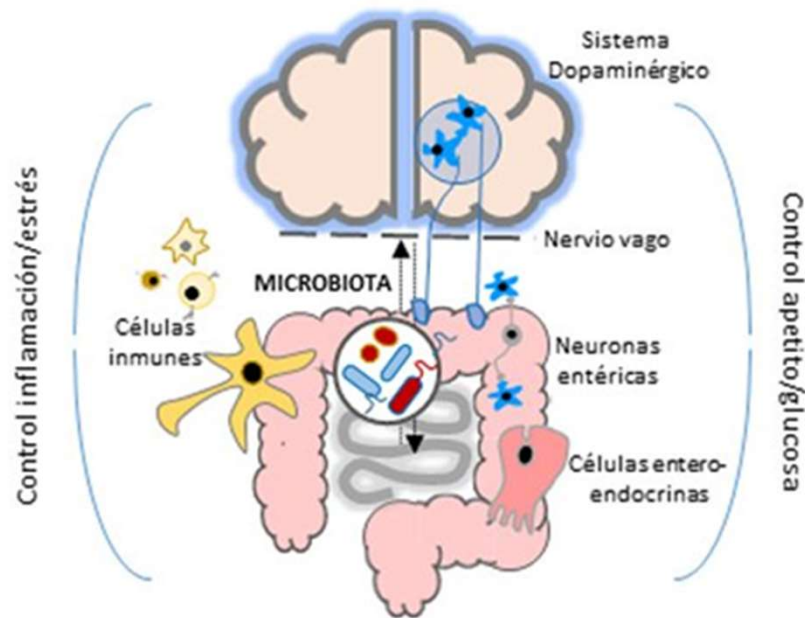
- Disminución neurogénesis adulta (HP)
- Daños en NAcc, VTA, PFCx
- Cambios epigenéticos NR3C1





Efecto del estrés crónico sobre la microbiota intestinal

El estrés produce cambios en estructura y actividad microbiota:



Catecolaminas
Motilidad y actividad intestinal
Reducción sangre intestino

➔ Barrera Intestinal

Función inmunológica (GALT)

Factores ambientales



Estrés psicológico



- Alteraciones físicas y mentales
- Eje Intestino-Cerebro
- Estudios en animales:
 - disbiosis
 - disminución *Lactobacillus*
 - desaparición *Bifidobacterium*



Otros tipos de estrés

Alteración del ritmo circadiano/reducción horas de sueño

Disminución de *Tenericutes* y un aumento del ratio Firmicutes: Bacteroidetes así como un aumento de *Coriobacteriaceae*, *Erysipelotrichaceae*.

Exposición a altitud

Aumento de *Gammaproteobacteria* y *Enterobacteriaceae*. Así como una disminución de *Bifidobacterium*, *Atopobium*, *Coriobacterium*, *Eggerthella lenta*.



6.2. Microbiota y depresión

Ana Agustí Feliu

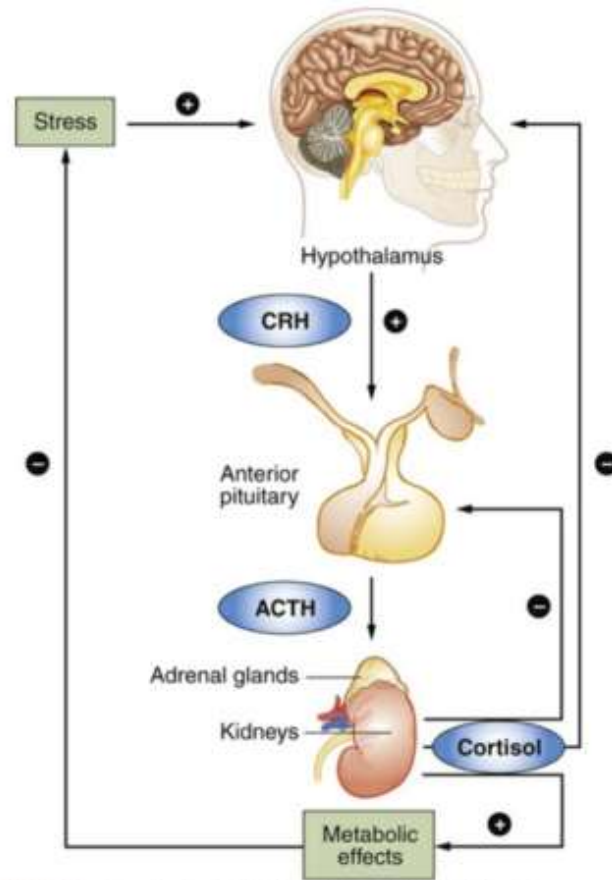


Introducción

- La depresión es un trastorno del estado de ánimo
- Primeras causas de baja
- Gasto sanitario
- Tipos de depresión:
 - Típica
 - Atípica
- 1/3 personas no responden tratamiento (monoaminas)
- Eje intestino-cerebro-microbiota?



Como el estrés produce depresión: hiperactivación del eje HHA



El cortisol:

- Aumenta glucosa en sangre (gluconeogénesis)
- Ayuda al cerebro a pensar con claridad
- Envía energía a los músculos importantes
- Aumenta el ritmo cardíaco y la respiración
- Inhibe el sistema inmunitario.

La respuesta al estrés esta diseñada para ser aguda

Feed-back negativo:

- Condiciones basales: receptores alta afinidad MR
- Condiciones estrés: receptores baja afinidad GR
- Hipotálamo, hipófisis, hipocampo y corteza prefrontal

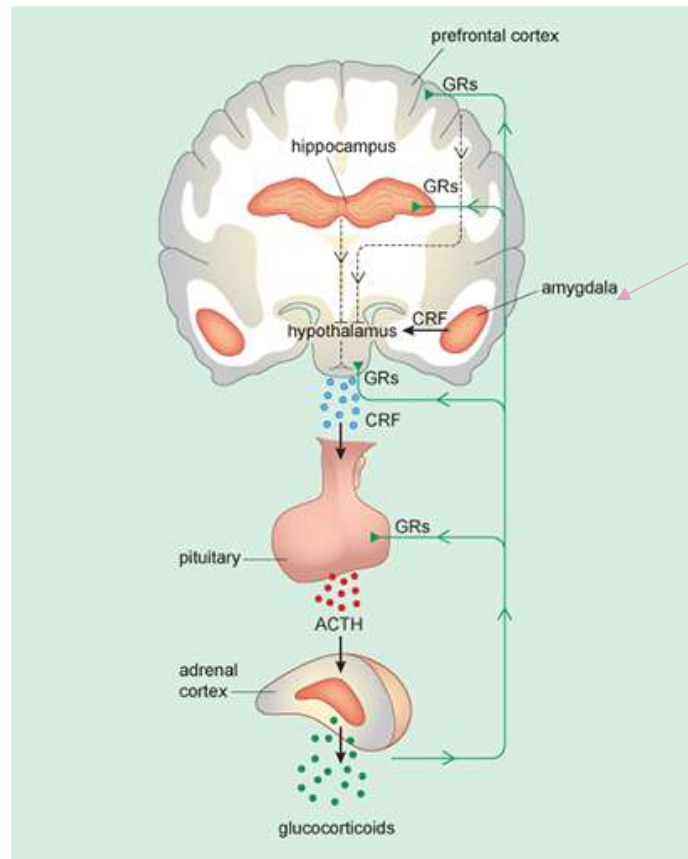


¿Qué activa la respuesta al estrés psicológico?

Hipocampo
Amígdala
Corteza prefrontal



Alta densidad
GR



Secuencia

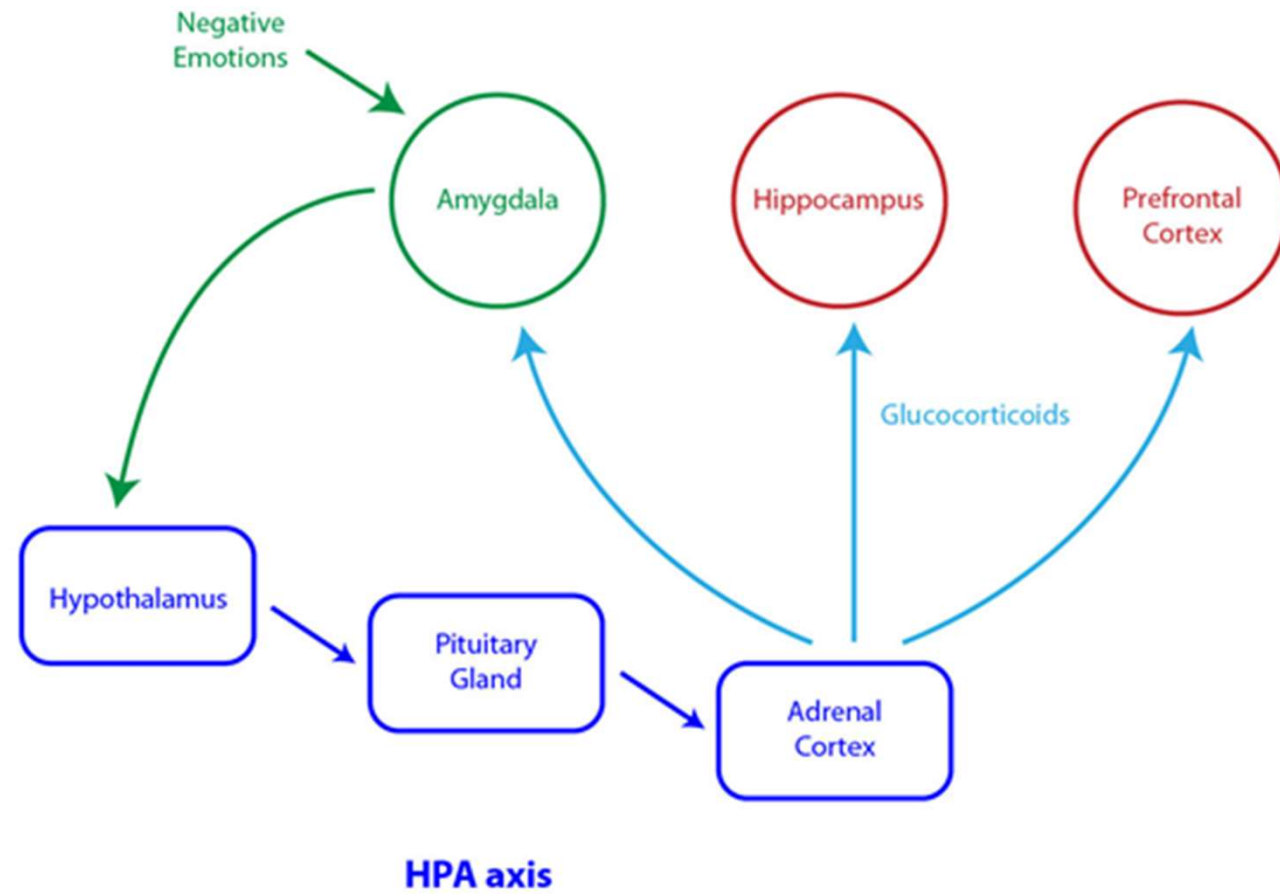
1. Amígdala

Activación HHA

Feed-back negativo



¿Qué activa la respuesta al estrés psicológico?



Consecuencias físicas y psicológicas

Niveles altos de cortisol

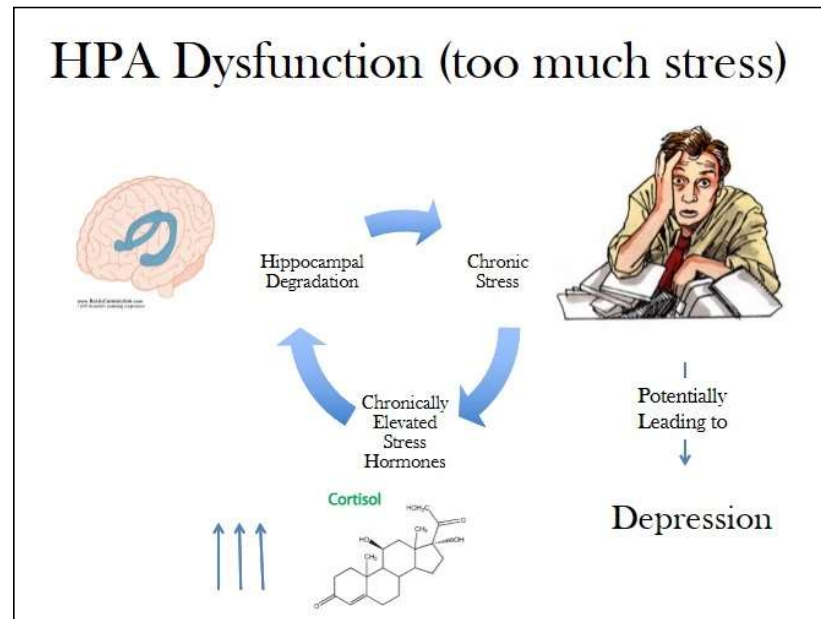


Alteraciones del eje HHA relacionadas con la depresión:

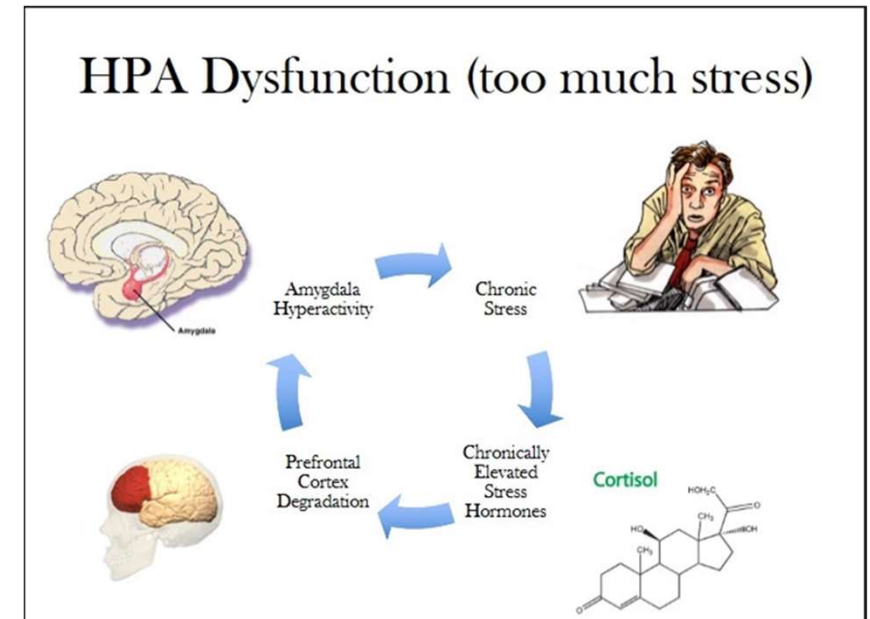
1. Secreción basal de hormonas
 - CRH
 - ACTH
 - Cortisol
2. Estudios imagen
 - Alteraciones volumen/forma HP (Neurogénesis adulta)
 - Hipertrofia Adrenal
3. Postmortem
 - Aumento expresión CRH cel. HPLM
 - Disminución receptores CRH hipófisis
4. Alteraciones en test funcionales

Consecuencias físicas y psicológicas

Hipocampo



Amígdala y corteza prefrontal



Alteraciones psicológicas: visión negativa, falta de motivación, anhedonia. Cuadros ansiedad

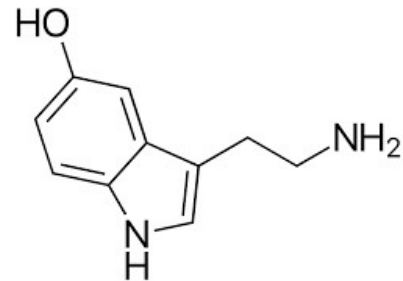


Papel de la serotonina en la depresión

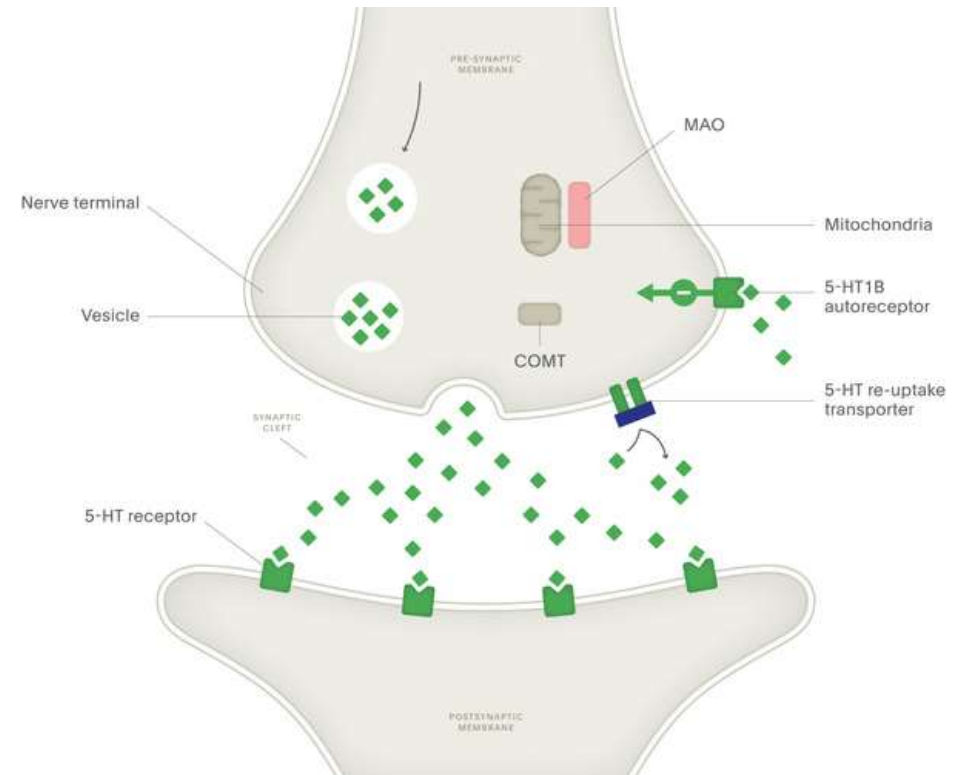
Serotonina

90% Tracto GI y plaquetas

Cerebro

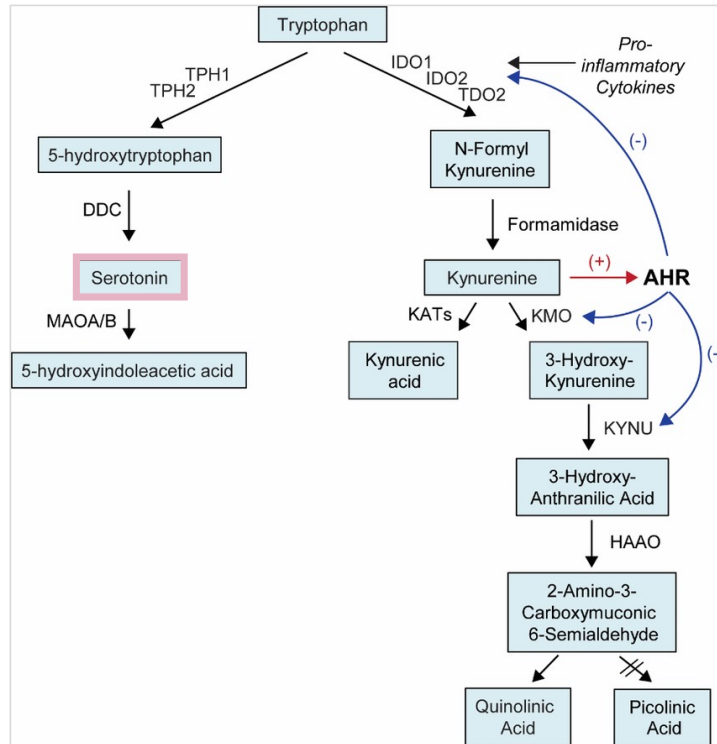


Inhibidores de la recaptación de serotonina



Papel de la serotonina en la depresión

Metabolismo del triptófano

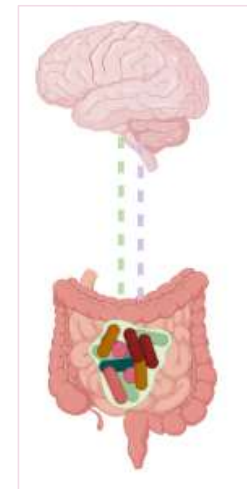
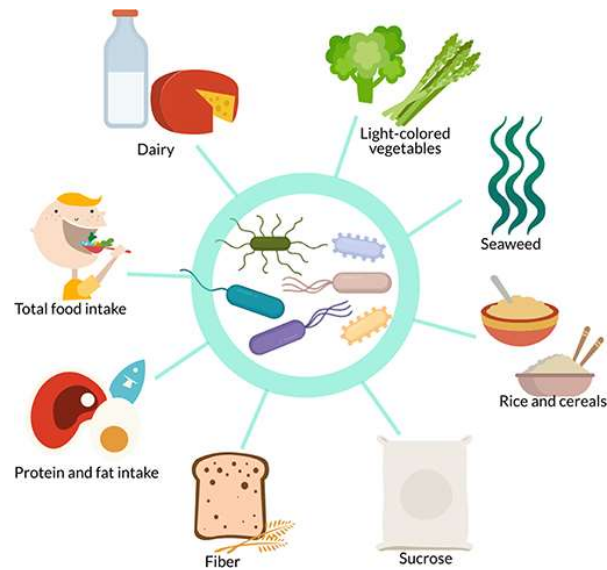


Fuentes de triptófano: DIETA



Papel de la microbiota en la depresión

Dieta y microbiota



Eje
intestino-cerebro

Estudios



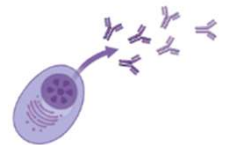
+



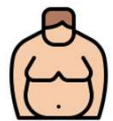
Probióticos



Sistema inmune



Metabolismo



Salud mental





Papel de la microbiota en la depresión

Estudio 2019 con 1054 pacientes con depresión:

Resultados:

- Depleción *Coprococcus* y *Dialister*
- ácido 3,4-dihidroxifenilacético, mejor calidad de vida

Estudio 2019 con 40 individuos:

Resultados:

- Mayor diversidad microbiota mejor juicio si mismos

2019 con 32 pacientes con trastorno bipolar y depresión:

Resultados:

- Mayor diversidad mejor sintomatología

DISBIOSIS



Leaky gut



INFLAMACION BAJO GRADO



7. Microbiota y adicción a la comida

Ana Agustí Feliu



Introducción

Adicción a la comida

- Pérdida de control ingesta
- Obesidad y trastornos alimentarios
- Mismos mecanismo cerebrales de recompensa que en la adicción a drogas
- No síndrome abstinencia





¿De qué depende el control de la ingesta?

Componente homeostático

- Necesidades energéticas
- Hipotálamo
- Hormonas y péptidos

Orexigénicos

Grelina

NPY
AgRP
Orexina A
MHC

Anorexigénicos

PYY
GLP-1
GIP
CCK
Leptina
Glucagón

POMC
CART

Componente hedónico

- Relacionado con el placer
- Mecanismos recompensa
- Ignora necesidades energéticas
- Bulimia, Atracón, Adicción comida
- DOPAMINA



Sistema límbico y circuito de recompensa

Adicción: Búsqueda y consumo compulsivo de drogas, a pesar de sus consecuencias nocivas.

-Produce cambios en estructura y función del cerebro.

-Principal NT: **DOPAMINA**

↓
Nucleus Accumbens

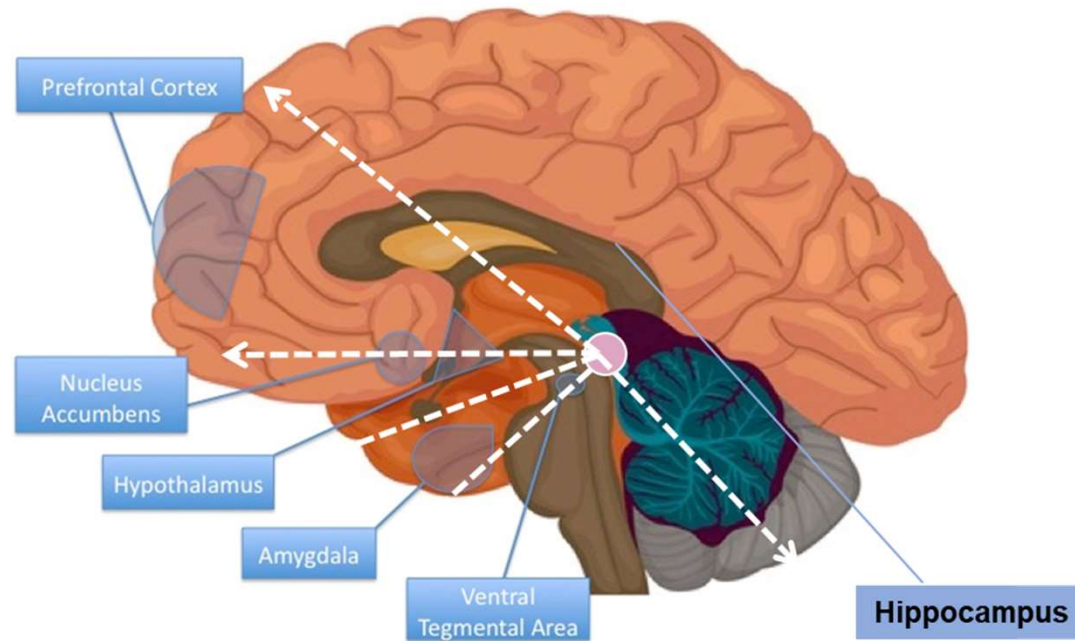




Sistema límbico y circuito de recompensa

Respuestas emocionales, sexuales, de motivación, miedo, etc

DOPAMINA



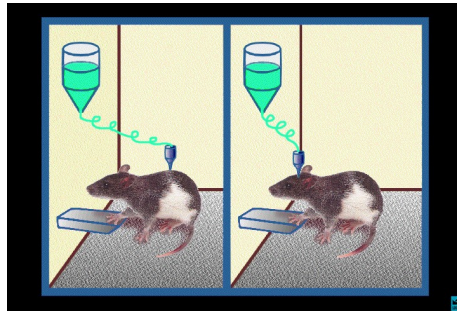
RESPUESTA DE RECOMPENSA:



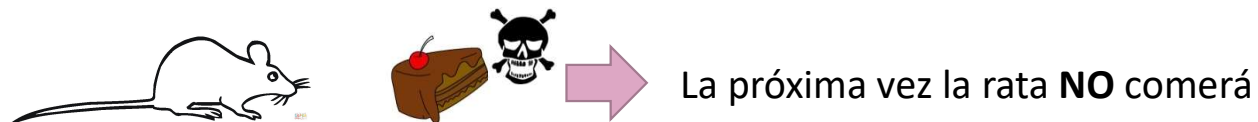
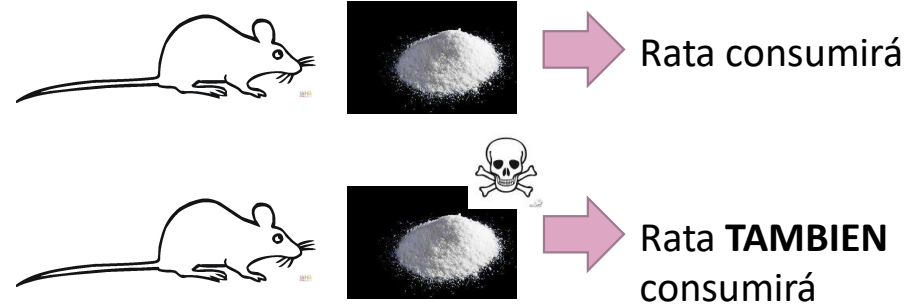


Sistema límbico y circuito de recompensa

Pérdida de control



Cocaína- RECOMPENSA (dopamina)





¿Existe la adicción a la comida?

La comida sabrosa también hace que se libere dopamina en el Nacc

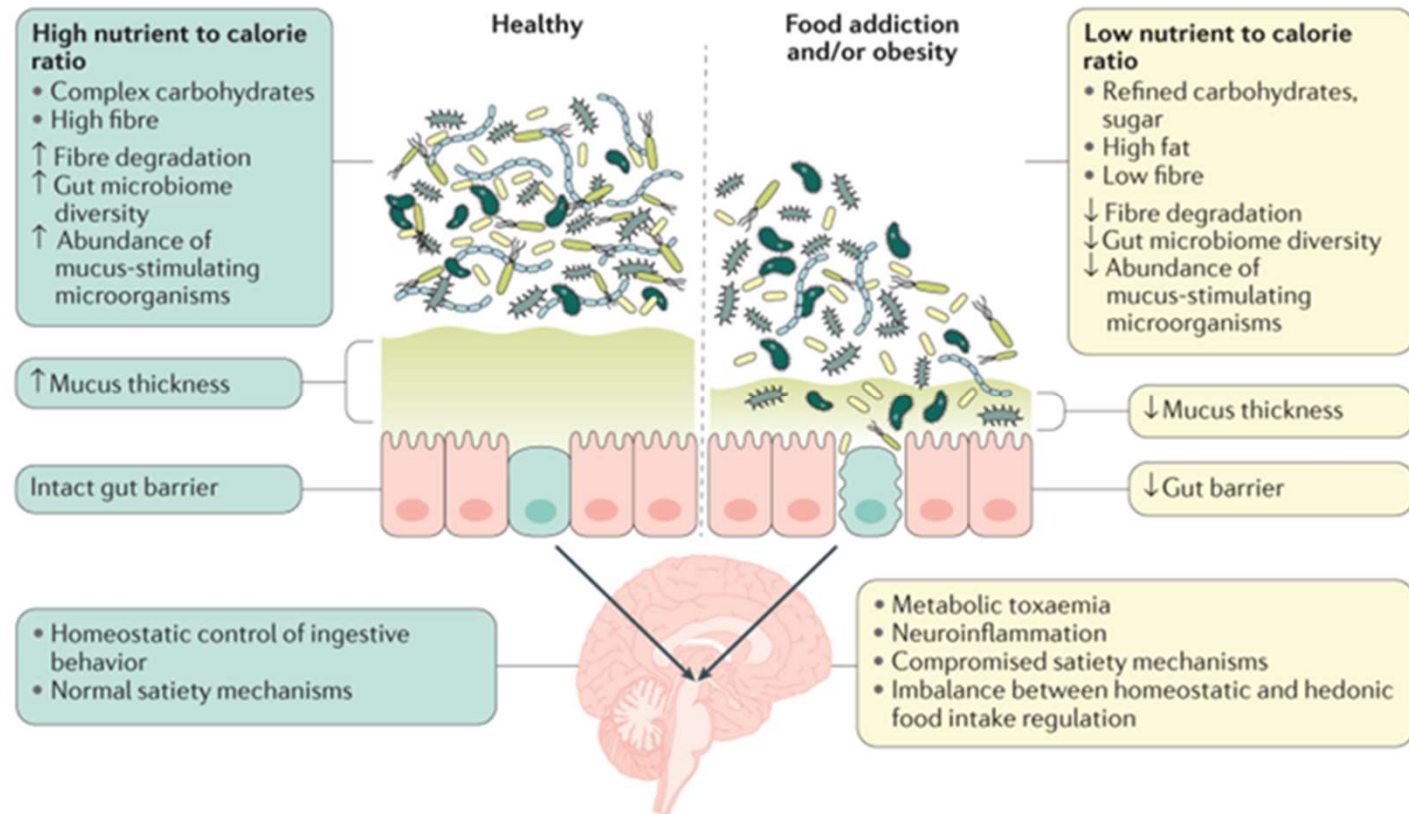
La exposición repetida disminuye la liberación de dopamina.

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



Microbiota y adicción a la comida

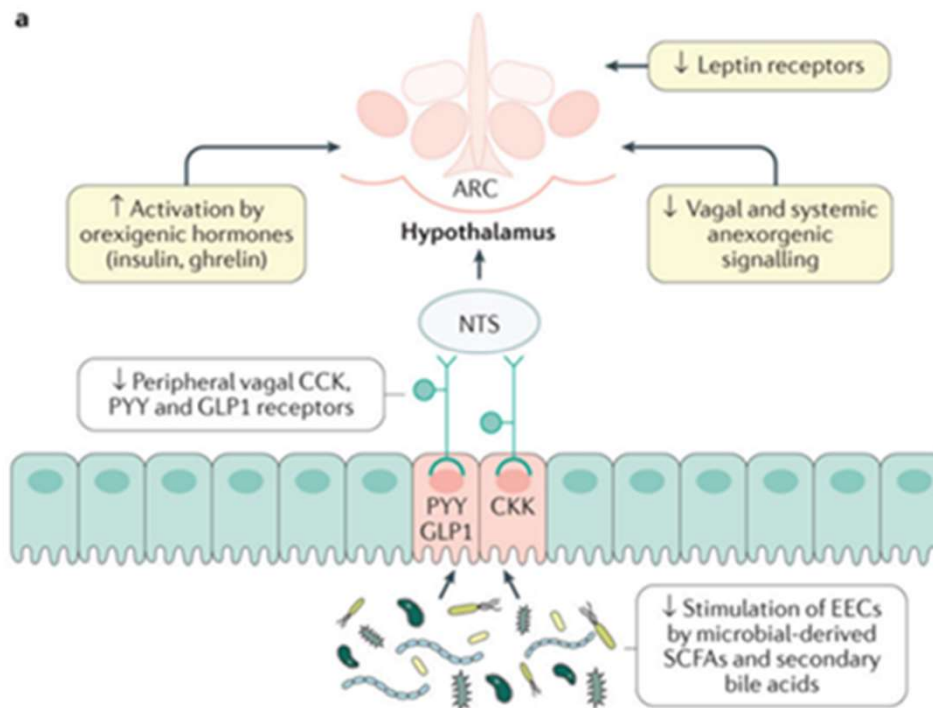
Interacciones entre los alimentos, la microbiota intestinal y la permeabilidad intestinal en la regulación de la ingesta.



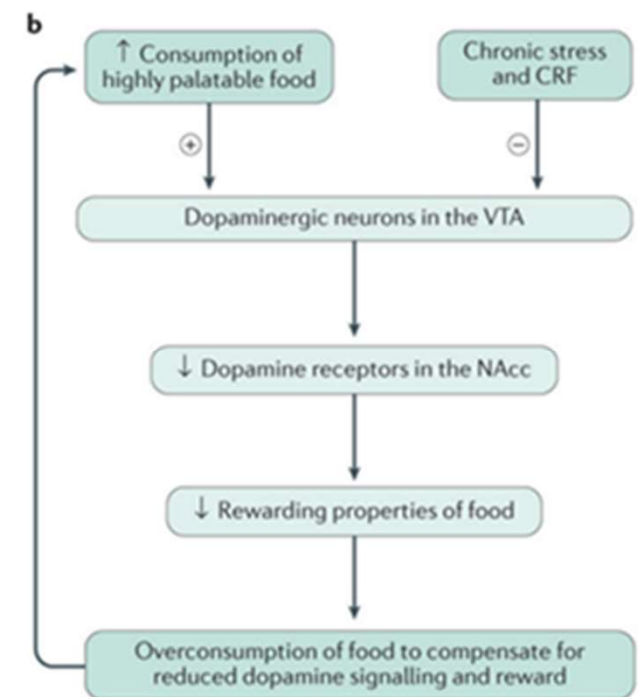
Microbiota y adicción a la comida

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

Dieta



Desensibilización del mecanismo de recompensa





Gracias