

NUEVAS PERSPECTIVAS EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: EL PAPEL EMERGENTE DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

por BEATRIZ MARTÍNEZ POVEDA

PROFESORA TITULAR EN EL DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y BIOQUÍMICA, UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

BMPOVEDA@UMA.ES

La microbiota intestinal juega un papel muy importante en muchas funciones fisiológicas de nuestro organismo. Su modificación (disbiosis) se ha asociado a diversos estados patológicos y cada vez hay más investigaciones que plantean su implicación en enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central. La relación de la microbiota con el cerebro se enmarca dentro del eje intestino-cerebro, estableciéndose por tanto una vía de comunicación que puede desembocar en una alteración en las funciones del sistema nervioso central o en su desarrollo. En este artículo se exponen algunos mecanismos por los cuales la microbiota puede estar implicada en alteraciones del normal funcionamiento del sistema nervioso central y se presentan datos recientes acerca de su posible papel en el desarrollo de los síntomas del trastorno del espectro autista.

Gut microbiota plays a very important role in many physiological functions of the host organism. Its modification (dysbiosis) has been associated with several pathologies and there is increasing research that raises its involvement in central nervous system-related diseases. The interplay between the microbiota and the brain is framed within the gut-brain axis, thus establishing a communication pathway that can lead to the alteration of the normal functions of the central nervous system, or during its development. This article presents some mechanisms by which the microbiota may be involved in alterations in the normal function of the central nervous system and presents recent data about its possible role in the development of symptoms of autism spectrum disorder.

Enviado: 26/04/2020

Aceptado: 11/06/2020

Hubo un tiempo en que los microorganismos que colonizan nuestro intestino se consideraban meros comensales que, si bien no causaban daños en el hospedador, tampoco suponían un beneficio para éste. Pero esa visión dista mucho del concepto actual de microbiota intestinal, que en pocos años ha pasado a tener un papel predominante en la búsqueda de factores que influyen nuestro estado de salud, estando implicada en diversos aspectos de nuestra fisiología. Si hacemos una búsqueda en bases de datos científicas acerca de *microbiota y salud* quedaremos abrumados por la cantidad de información al respecto, tanta que nos puede parecer que la microbiota *está de moda*, y que se propone como la pieza fundamental en numerosas patologías con alta prevalencia en la sociedad, entre ellas las relacionadas con el sistema nervioso central. Pero realmente, ¿qué fundamenta este afán investigador en relación a la microbiota? Nuestra actual visión de la microbiota incluye su papel dentro de lo que se denomina el *eje intestino-cerebro*, una ruta de comunicación bidireccional que se establece entre el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central. Tradicionalmente dentro de este eje se incluía la inervación del intestino por el nervio vago y el eje hipotálamo-pituitaria-glándula adrenal (HPA) pero en los últimos años los microorganismos de nuestro

intestino han pasado a ser parte fundamental de este eje, de tal forma que en algunos textos se alude incluso al *eje microbiota-intestino-cerebro*.

Pero, ¿cómo se establece la comunicación efectiva entre la microbiota intestinal y nuestro cerebro? Y otra cuestión importante, ¿puede estar la microbiota implicada en trastornos del sistema nervioso central? Intentaré responder a estas dos preguntas en el artículo. Los diversos mecanismos mediante los cuales se da la comunicación entre los microorganismos que colonizan nuestro intestino y el cerebro se han ido conociendo en los últimos 15 años, y son en general bastante complejos. Entre estos, se sabe que la microbiota intestinal condiciona la respuesta a estrés mediada por el eje HPA, probablemente modificando la expresión de determinados genes en la amígdala, el hipocampo y el cortex prefrontal, habiéndose determinado que animales con ausencia de microbiota (GF, *germ-free*) presentan una mayor liberación de ACTH (hormona adrenocorticotropa) y de corticosterona en situaciones de estrés que aquellos con microbiota intacta. Además, el nervio vago que inerva al intestino parece responder a señales derivadas de la microbiota (neurotransmisores y ácidos grasos de cadena corta, SCFA). Precisamente la producción directa de diversos neurometabolitos por algunos microorganismos

que componen la microbiota (GABA, noradrenalina, serotonina, dopamina, acetilcolina) es una de las posibles vías postuladas de comunicación con nuestro organismo.

Por otro lado, la microbiota genera SCFA (ácido acético, ácido N-butírico, ácido propiónico) al metabolizar componentes de los alimentos presentes en el intestino durante la digestión, los cuales llevan a cabo funciones locales en el epitelio intestinal (principalmente como combustible energético en el enterocito o activando la liberación de señales hormonales). Pero no solo el intestino es diana de los SCFA, sino que los receptores y transportadores de estos metabolitos están ampliamente distribuidos por numerosos órganos y tejidos del organismo, lo cual sugiere que su acción a nivel sistémico ha de jugar un papel importante para muchos y diversos procesos fisiológicos. Precisamente el butirato se está estudiando como modulador en trastornos de depresión y autismo, y en las enfermedades de Parkinson y Alzheimer, con resultados muy interesantes que apuntan a una mejora de sus síntomas.

Otro de los mecanismos por los cuales la microbiota influye en nuestro organismo tiene que ver con la modulación de la función inmunitaria. Así, se conoce que ésta es esencial para el correcto desarrollo del sistema inmune, pero además, la microbiota juega un papel determinante en el mantenimiento de la integridad del epitelio intestinal, previniendo de un exceso de permeabilidad en el mismo y, por tanto de la respuesta inflamatoria sistémica generada por el paso de bacterias o lipopolisacáridos través del intestino. Esto es particularmente interesante, ya que hay estudios que asocian algunos trastornos del sistema nervioso central, como la depresión, el trastorno bipolar o la esquizofrenia, con una elevación de marcadores proinflamatorios (citoquinas por ejemplo), sugiriendo una posible vía a través de la cual la microbiota podría influenciar estos y otros desórdenes psiquiátricos. Existen además evidencias que apuntan a la modulación de diversas vías inflamatorias por los microorganismos que componen la microbiota, como la vía del inflammasoma, del interferón de tipo I y de NF κ B, en el epitelio intestinal, en células del sistema inmune y en células del sistema nervioso central.

Es interesante también que diversas líneas de investigación apuntan a la existencia de otras vías de comunicación. Así, se ha descrito que los microorganismos de nuestro intestino pueden tener un papel modulando la disfunción serotoninérgica, por su participación en el metabolismo de la serotonina (neurotransmisor profundamente ligado a la patología de la depresión) y el triptófano (precursor de la serotonina). También se ha sugerido la interacción de la microbio-

ta en la regulación del sistema endocannabinoide, y por tanto su implicación en los efectos mediados por la activación de los receptores de cannabinoides en el sistema nervioso central y en diferentes tejidos del organismo.

La existencia de estas vías de comunicación de la microbiota con el cerebro nos sugiere irremediablemente una pregunta, como planteaba al principio del artículo: ¿puede estar la microbiota implicada en trastornos neuropsiquiátricos, neurodegenerativos o del desarrollo del sistema nervioso central? Pues muchos indicios apuntan a que así podría ser. De hecho, los datos científicos avalan que en trastornos de depresión, ansiedad, esquizofrenia, en la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple, el trastorno del espectro autista y en desórdenes por déficit de atención/hiperactividad, la microbiota podría ser una pieza clave en el desarrollo de los síntomas. Este hecho puede resultar curioso, ya que tradicionalmente el origen de las enfermedades neurológicas se ha buscado en el sistema nervioso central, pero realmente en la actualidad se investiga también la influencia que pueden tener sobre éstas factores que provienen de la periferia del cerebro, incluyendo el intestino. Así, se han reportado alteraciones en la composición de la microbiota intestinal asociadas a estas enfermedades, o una relación entre la presencia de determinadas especies de microorganismos en la microbiota y la gravedad o la aparición de los síntomas de las mismas. Los modelos animales de ratón arrojan mucha luz en este sentido, aunque actualmente las evidencias en humanos son todavía limitadas.

Me resulta especialmente interesante la relación que pudiese existir entre la microbiota intestinal y el trastorno del espectro autista (TEA). Recientemente he leído algunas noticias en prensa acerca precisamente de la posibilidad de “curar” el TEA mediante el uso de probióticos, y éste ha sido el principal motivo de escribir este artículo. ¿Qué se sabe realmente de esto desde el punto de vista de la evidencia científica? El término *trastorno del espectro autista* hace alusión a un trastorno del desarrollo neural que presenta un grupo de manifestaciones clínicas muy variadas incluyendo dificultades para la comunicación e interacción social, comportamientos repetitivos y estereotipados, dificultades para adaptarse a los cambios en el entorno, alteraciones en el procesamiento de estímulos sensoriales, entre otras muchas. En resumen, en personas con TEA se ve afectado su comportamiento, la interacción con otras personas, la comunicación y el aprendizaje. A pesar de que no existen datos exactos acerca de la prevalencia del TEA en la población española, las cifras apuntan a un aumento considerable

de casos de niños diagnosticados con este trastorno en los últimos años (no sólo en España sino a nivel mundial), probablemente debido a la mejora en los sistemas de detección a nivel pediátrico y de atención temprana, estimándose en cifras de 1 caso cada 150 niños (siendo más habitual en niños que en niñas). Las causas del TEA no están aún esclarecidas: se conoce que existen alteraciones genéticas asociadas a este trastorno, existiendo por tanto personas genéticamente predispuestas a padecerlo, pero también se apunta a factores del ambiente que podrían desencadenar el desarrollo del TEA o contribuir a algunas de sus manifestaciones. Y aquí es donde aparece la posibilidad de que la microbiota pueda jugar un papel en este trastorno. En primer lugar, se ha detectado que en un gran número de casos de niños con TEA aparecen problemas relacionados con el tracto gastrointestinal, habiéndose incluso correlacionado estos síntomas gastrointestinales con la severidad de los síntomas del TEA. Por otro lado, diversos estudios muestran que existen cambios en la composición de la microbiota en niños con TEA con respecto a niños que no lo padecen, aunque no se ha podido determinar una composición específica asociada al trastorno, dado que los estudios apuntan a cambios muy diversos en cuanto a presencia de especies concretas o ratios entre distintos *phyla*. Realmente estas dos observaciones apoyan los resultados obtenidos en el año 2000 en un reducido estudio clínico que determinó que la administración del antibiótico de amplio espectro vancomicina en niños con TEA producía una disminución de los síntomas asociados al trastorno, desapareciendo esta mejoría cuando se dejaba de administrar el antibiótico.

En base a estos datos, en los últimos años se han llevado a cabo algunos estudios clínicos para validar la utilidad del uso de probióticos en niños con TEA, utilizando diversas especies de microorganismos. Los resultados obtenidos en estos estudios apuntan a ciertas mejorías en algunos de los síntomas (gastrointestinales y en cuanto al comportamiento), aunque realmente existen limitaciones metodológicas en todos ellos (en cuanto al correcto uso de controles, las herramientas de valoración de los síntomas...) que hacen que no tengan toda la fuerza requerida para que el uso de probióticos se considere hoy día una herramienta terapéutica eficaz para el TEA. Otra de las aproximaciones que se han utilizado es el trasplante de la microbiota fecal, un procedimiento mediante el cual se introduce la microbiota presente en las heces de donantes sanos en el intestino de pacientes. De esta forma no se limita el estudio a ciertas especies de microorganismos, sino que se amplía a todas las especies que componen una microbiota sana. En un

interesante estudio realizado en 2017 se determinó que el trasplante de la microbiota fecal sana en niños con TEA mejoraba los síntomas gastrointestinales en un 80% de los casos, y también 17 síntomas conductuales asociados al TEA. Estos estudios dejan la puerta abierta al diseño de intervenciones terapéuticas que en el futuro puedan ser aplicadas para el tratamiento de niños con TEA.

De forma complementaria, la revista *Cell* ha publicado recientemente un trabajo en el cual se realizaron trasplantes de microbiota fecal procedente de niños con TEA a ratones libres de microbiota, observándose que la descendencia de estos animales trasplantados presentaba síntomas conductuales característicos del TEA, como las conductas repetitivas y la dificultad de socialización. Curiosamente, en este estudio no se encontró una situación de inflamación crónica asociada al intestino, quedando descartada la implicación de citoquinas en la aparición de los síntomas en los animales. Los datos obtenidos sugieren sin embargo que ciertos defectos en la utilización metabólica de aminoácidos por parte de los microorganismos que componen la microbiota podrían ser el mecanismo clave por el cual ésta modularía la conducta en los ratones, dado que muchos metabolitos derivados de los aminoácidos son neuroactivos y su déficit o aumento podría afectar al desarrollo del sistema nervioso central. Aunque los autores del trabajo subrayan el peso que la genética tiene para el desarrollo del TEA, a la luz de sus resultados proponen que la microbiota de los individuos que lo padecen contribuye al fenotipo final, siendo además ésta un factor heredable (no olvidemos que al nacer poseemos la microbiota procedente de nuestra madre) que puede modificarse sin embargo con la dieta, las situaciones de estrés, el consumo de medicamentos o algunas enfermedades.

No hay duda que queda mucho camino por andar para llegar a entender la influencia de la microbiota en nuestra fisiología y su papel en el desarrollo de muchas patologías, pero resulta muy interesante el hecho de que se abran nuevas posibilidades terapéuticas en relación a todas estas enfermedades. Quizás en el futuro la modificación de la microbiota en niños con TEA o en personas con Parkinson (por citar dos ejemplos) pueda al menos suavizar los síntomas de estas enfermedades, suponiendo un tratamiento eficaz y normalizado para todos los afectados. Sinceramente espero que así sea.

Para saber más:

Butler, M.I., Cryan, J.F. and Dinan, T.G. Man and the microbiome: a new theory of everything? *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2019. 15:371-98

-
- Ma, Q., Xing, C., Long, W., Wang, H.Y., Liu, Q. and Wang, R.-F. Impact of microbiota on central nervous system and neurological disease: the gut-brain-axis. *Journal of Neuroinflammation* 2019. 16:53
- Srikantha, P. and Mohajeri, M.H. The posible role of the microbiota-gut-brain-axis in autism spectrum disorder. *International Journal of Molecular Sciences* 2019. 20:2115
- Fattorusso, A., Di Genova, L., Dell'Isola, G.B., Mencaroni, E. and Esposito, S. Autism spectrum disorders and the gut microbiota. *Nutrients* 2019. 11:521
- Sharon, G., Cruz, N.J., Kang, D.W., Gandal, M.J., Wang, B., Kim, Y.M., et al. Human gut microbiota from autism spectrum disorder promote behavioral symptoms in mice. *Cell* 2019. 177:1600-1618
-
-