



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Facultade de Ciencias

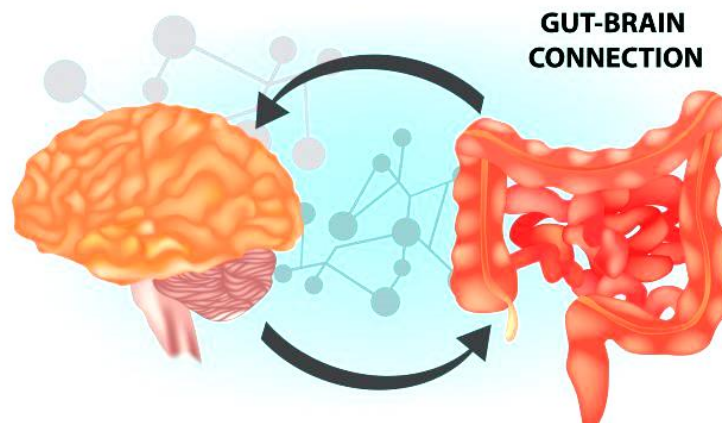
Grao en Bioloxía

Memoria do Traballo de Fin de Grao

El eje microbiota-intestino-cerebro y su influencia en la aparición de enfermedades neuropsiquiátricas

O eixo microbiota-intestino-cerebro e a súa influencia na aparición de enfermidades neuropsiquiátricas

The microbiota-gut-brain axis on the onset of neuropsychiatric diseases



Nerea López Rodríguez

Curso: 2022 - 2023. Convocatoria: Xuño

Directora: María Concepción Herrero López

Código Seguro De Verificación	AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==	Estado	Data e hora
Asinado Por	María Concepción Herrero López	Asinado	19/06/2023 11:04:46
Observacións		Páxina	1/20
Url De Verificación	https://sede.udc.gal/services/validation/AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==		
Normativa	Este informe ten o carácter de copia electrónica auténtica con validez e eficacia administrativa de ORIGINAL (art. 27 Lei 39/2015).		



RESUMEN

El eje microbiota-intestino-cerebro es un sistema de comunicación entre la microbiota intestinal y el cerebro. La composición de la microbiota intestinal puede afectar la función cerebral y la respuesta al estrés. La neuroinflamación, un proceso inflamatorio en el cerebro, está relacionada con enfermedades neuropsiquiátricas. Los psicobióticos, probióticos o prebióticos, pueden mejorar la salud mental al modular la microbiota intestinal. En resumen, el eje microbiota-intestino-cerebro influye en el desarrollo de enfermedades neuropsiquiátricas y los psicobióticos pueden tener beneficios para la salud mental.

PALABRAS CLAVE

Eje intestino-cerebro, neuroinflamación, inflamosoma, enfermedades neuropsiquiátricas, psicobióticos.

RESUMO

O eixo microbiota-intestino-cerebro é un sistema de comunicación entre a microbiota intestinal e o cerebro. A composición da microbiota intestinal pode afectar a función cerebral e a resposta ao estrés. A neuroinflamación, un proceso inflamatorio no cerebro, está relacionada con enfermidades neuropsiquiátricas. Os psicobióticos, probióticos ou prebióticos, poden mellorar a saúde mental ao modular a microbiota intestinal. En resumo, o eixo microbiota-intestino-cerebro inflúe no desenvolvemento de enfermidades neuropsiquiátricas e os psicobióticos poden ter beneficios para a saúde mental.

PALABRAS CLAVE

Eixo intestino-cerebro, neuroinflamación, inflamosoma, enfermidades neuropsiquiátricas, psicobióticos.

ABSTRACT

The microbiota-gut-brain axis is a communication system between the gut microbiota and the brain. The composition of the gut microbiota can affect brain function and stress response. Neuroinflammation, an inflammatory process in the brain, is linked to neuropsychiatric diseases. Psychobiotics, probiotics or prebiotics, may improve mental health by modulating the gut microbiota. In summary, the microbiota-gut-brain axis influences the development of neuropsychiatric diseases and psychobiotics may have mental health benefits.

Código Seguro De Verificación	AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==	Estado	Data e hora	
Asinado Por	María Concepción Herrero López	Asinado	19/06/2023 11:04:46	
Observacións		Páxina	2/20	
Url De Verificación	https://sede.udc.gal/services/validation/AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==			
Normativa	Este informe ten o carácter de copia electrónica auténtica con validez e eficacia administrativa de ORIGINAL (art. 27 Lei 39/2015).			

KEY WORDS

Gut-brain axis, neuroinflammation, inflammasome, neuropsychiatric diseases, psychobiotics.

Código Seguro De Verificación	AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==	Estado	Data e hora
Asinado Por	María Concepción Herrero López	Asinado	19/06/2023 11:04:46
Observacións		Páxina	3/20
Url De Verificación	https://sede.udc.gal/services/validation/AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==		
Normativa	Este informe ten o carácter de copia electrónica auténtica con validez e eficacia administrativa de ORIGINAL (art. 27 Lei 39/2015).		



ÍNDICE

1. Introducción	3
2. Objetivos.....	4
3. Metodología.....	4
a. Diseño	4
b. Estrategia de búsqueda	4
c. Criterios de inclusión y exclusión	5
d. Extracción de datos.....	5
4. Origen Eje intestino-cerebro.....	5
5. Sistema Nervioso Entérico.....	6
6. Vías de Comunicación.....	8
7. Neuroinflamación.....	10
8. Depresión y ansiedad	13
9. Conclusiones.....	15
10. Bibliografía	16

Código Seguro De Verificación	AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==	Estado	Data e hora
Asinado Por	María Concepción Herrero López	Asinado	19/06/2023 11:04:46
Observacións		Páxina	4/20
Url De Verificación	https://sede.udc.gal/services/validation/AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==		
Normativa	Este informe ten o carácter de copia electrónica auténtica con validez e eficacia administrativa de ORIGINAL (art. 27 Lei 39/2015).		



1. INTRODUCCIÓN

El microbioma humano está compuesto por una comunidad diversa de microorganismos que habitan en nuestro cuerpo, ha despertado un gran interés en investigación debido a su impacto en la salud y el funcionamiento del organismo. Estos microorganismos incluyen bacterias, virus y hongos, entre otros que se encuentran principalmente en el intestino, pero también en otras partes del cuerpo (Madigan *et al.*, 2015). El estudio del microbioma y su relación con los trastornos neuropsiquiátricos, como la depresión, el estrés y la ansiedad, ha revelado conexiones prometedoras.

La eubiosis se refiere al estado de equilibrio y armonía en la composición del microbioma, donde las diferentes especies bacterianas interactúan de manera favorable con el huésped. En este estado, las bacterias beneficiosas predominan y contribuyen a la salud general, al mantenimiento de una función intestinal óptima y a la regulación del sistema inmunológico. La eubiosis es esencial para un bienestar adecuado y puede influir en la función neuropsiquiátrica normal. Por otro lado, la disbiosis representa un desequilibrio en la comunidad microbiana, caracterizado por cambios en la diversidad, abundancia y composición de las especies bacterianas. La disbiosis puede ser causada por diversos factores, como una dieta poco saludable, el estrés crónico, el uso excesivo de antibióticos y el entorno, entre otros. Estos desequilibrios pueden tener consecuencias negativas para la salud (Prescott *et al.*, 2018).

La depresión, el estrés y la ansiedad son trastornos neuropsiquiátricos ampliamente estudiados que afectan significativamente a la calidad de vida de millones de personas en todo el mundo. La investigación emergente ha revelado posibles vínculos entre la disbiosis microbiana y la manifestación de estos trastornos. Se ha observado que las personas con estas patologías pueden tener alteraciones en la composición de su microbiota debido al aumento de microorganismos potencialmente perjudiciales. Estos cambios en el microbioma podrían influir en la función cerebral, la respuesta al estrés, la inflamación sistémica y la producción de neurotransmisores, todos ellos factores clave en la regulación del estado de ánimo y la salud mental (Prescott *et al.*, 2018).

A medida que se profundiza la comprensión de la relación entre el microbioma humano, la disbiosis y los trastornos neuropsiquiátricos, se están explorando nuevas estrategias terapéuticas para abordar estos trastornos. El uso de psicobióticos y modificaciones

Código Seguro De Verificación	AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==	Estado	Data e hora
Asinado Por	María Concepción Herrero López	Asinado	19/06/2023 11:04:46
Observacións		Páxina	5/20
Url De Verificación	https://sede.udc.gal/services/validation/AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==		
Normativa	Este informe ten o carácter de copia electrónica auténtica con validez e eficacia administrativa de ORIGINAL (art. 27 Lei 39/2015).		



dietéticas destinadas a restablecer la eubiosis, entre otros se está investigando como una posible intervención para mejorar la salud mental y reducir los síntomas de estas patologías.

2. OBJETIVOS

- Realizar una búsqueda bibliográfica general sobre el eje intestino-cerebro y otra más exhaustiva sobre el eje microbiota-intestino-cerebro.
- Explicar la relación entre la neuroinflamación y el eje microbiota-intestino-cerebro.
- Discutir cómo el estado de estos ejes influye en el desarrollo de ciertas enfermedades neuronales desde la primera infancia.

3. METODOLOGÍA


3.1 DISEÑO

La realización de este trabajo está basada en la revisión bibliográfica realizada a través de diferentes bases de datos, recopilando artículos científicos de distintas fuentes para estudiar la relación entre el eje microbiota-intestino-cerebro y su influencia en el desarrollo de ciertas enfermedades neuronales.

3.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se utilizaron las bases de datos Web of Science y PubMed Central (PMB) para realizar una primera búsqueda sin restricciones en cuanto a fechas de publicación ni de tipo de documento. Para empezar con una búsqueda general se utilizaron palabras clave como microbiota y eje intestino-cerebro para establecer una idea general sobre el tema. Posteriormente, se incluyeron en la búsqueda palabras como neuroinflamación, Sistema Nervioso Entérico, ruta del triptófano, citocinas proinflamatorias, enfermedades neuronales, depresión y estrés para dilucidar la relación con el eje microbiota-intestino-cerebro.

Debido a la cantidad de artículos de la primera y segunda investigación, se limitaron los mismos por fecha y número de citas, además de centrarme en aquellos considerados como revisiones.

Código Seguro De Verificación	AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==	Estado	Data e hora	
Asinado Por	María Concepción Herrero López	Asinado	19/06/2023 11:04:46	
Observacións		Página	6/20	
Url De Verificación	https://sede.udc.gal/services/validation/AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==			
Normativa	Este informe ten o carácter de copia electrónica auténtica con validez e eficacia administrativa de ORIGINAL (art. 27 Lei 39/2015).			

3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión fueron el tipo de artículo denominado como revisión, la claridad de los mismos y su relevancia para el tema a tratar. En cuanto a los criterios de exclusión, se rechazaron artículos antiguos, ya que a pesar de haber información a partir de la década de los 90, los artículos más relevantes se encuentran a partir del 2000 en adelante, sobre todo en los últimos 7 años.

3.4 EXTRACCIÓN DE DATOS

El método de extracción de datos se basó en la revisión de los resúmenes de la bibliografía encontrada. Posteriormente, aplicando los criterios de inclusión y exclusión citados en el apartado anterior se seleccionaron los artículos más destacados para el tema a tratar.

4. ORIGEN EJE INTESTINO-CEREBRO

Durante los primeros años de vida, se presenta una ventana de oportunidad para la programación de la microbiota intestinal, la cual puede ser influenciada por factores genéticos y ambientales. La composición y la función de la microbiota intestinal puede afectar a la neuroplasticidad y a la función cerebral a través de una comunicación bidireccional con el cerebro y el sistema nervioso entérico. Además, la microbiota puede interactuar con el sistema inmunológico y el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) para influir en la respuesta al estrés y la inflamación (Borre *et al.*, 2014).

El cerebro y el sistema nervioso entérico también pueden influir en la composición y función de la microbiota intestinal a través de la producción de sustancias que afectan el crecimiento y la supervivencia de los microorganismos intestinales. La comunicación bidireccional entre la microbiota y el cerebro puede ser modulada por factores ambientales y de estilo de vida (Borre *et al.*, 2014).

Como se observa en la Figura 1, se sabe que la programación de la microbiota intestinal se establece durante los primeros 1000 días de vida, incluyendo el embarazo y los dos primeros años de vida. Durante este período, los factores ambientales y de exposición pueden influir significativamente en la salud del individuo a lo largo de su vida. La exposición a factores como los antibióticos, la lactancia, la introducción de nuevos

Código Seguro De Verificación	AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==	Estado	Data e hora
Asinado Por	María Concepción Herrero López	Asinado	19/06/2023 11:04:46
Observacións		Páxina	7/20
Url De Verificación	https://sede.udc.gal/services/validation/AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==		
Normativa	Este informe ten o carácter de copia electrónica auténtica con validez e eficacia administrativa de ORIGINAL (art. 27 Lei 39/2015).		



alimentos y el entorno inmediato y menos inmediato pueden influir en la diversidad y el tipo de microorganismos que alberga el bebé, lo que puede tener implicaciones en la programación de la microbiota y, por lo tanto, en la salud del individuo a largo plazo (Tamburini *et al.*, 2016).

La comprensión de la interacción entre la microbiota intestinal y el cerebro es importante para comprender la etiología de los trastornos neuropsiquiátricos y para el desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento de estos trastornos.

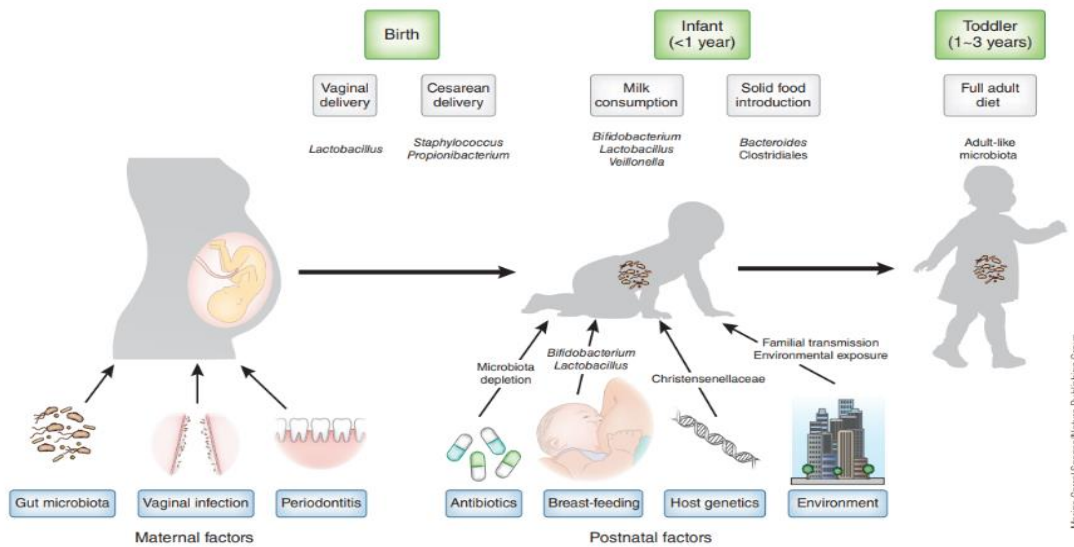


Figura 1: Representación del microbioma neonatal y los factores que lo influyen (Tamburini *et al.*, 2016).

5. SISTEMA NERVIOSO ENTÉRICO

El sistema nervioso entérico (SNE) es una compleja red de neuronas y células gliales que inervan la pared del tubo digestivo. Este sistema es capaz de controlar la función gastrointestinal de forma autónoma, sin necesidad de intervención del sistema nervioso central. El SNE se organiza en dos plexos principales: el plexo submucoso o de Meissner y el plexo mientérico o de Auerbach. El submucoso se encarga de controlar la secreción de fluidos y la absorción de nutrientes, mientras que el mientérico controla la contracción muscular encargada del peristaltismo intestinal. Asimismo, está involucrado en la regulación de la homeostasis energética y la ingesta de alimentos a través de la producción de hormonas y neuropéptidos intestinales, siendo capaces de interactuar con el SNE y regular su actividad; lo que a su vez puede influir en la regulación del

Código Seguro De Verificación	AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==	Estado	Data e hora
Asinado Por	María Concepción Herrero López	Asinado	19/06/2023 11:04:46
Observacións		Página	8/20
Url De Verificación	https://sede.udc.gal/services/validation/AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==		
Normativa	Este informe ten o carácter de copia electrónica auténtica con validez e eficacia administrativa de ORIGINAL (art. 27 Lei 39/2015).		



metabolismo de la glucosa y el apetito. Además, el SNE se encuentra estrechamente relacionado con el microbioma y la barrera epitelial intestinal (Abot *et al.*, 2018).

Durante el desarrollo embrionario, el sistema nervioso entérico (SNE) se forma a partir de células migratorias desde la cresta neural hacia el tubo digestivo en desarrollo; siendo este proceso anterior al de la formación del cerebro y de la médula espinal. Estas células progenitoras se diferencian en neuronas y células gliales del SNE, y se organizan en redes complejas para controlar la función gastrointestinal. De hecho, el SNE es capaz de funcionar de forma autónoma sin la necesidad de una conexión directa con el sistema nervioso central (SNC). El desarrollo del SNE está regulado por factores de señalización molecular y la interacción con otros tejidos y células del tubo digestivo en desarrollo. Las disfunciones en el desarrollo del SNE pueden dar lugar a enfermedades gastrointestinales graves y trastornos del neurodesarrollo (Lake&Heuckeroth, 2013).

Durante los primeros años de vida, el microbioma intestinal de un individuo comienza a desarrollarse y se establece en gran medida en función de las experiencias tempranas. La composición del microbioma intestinal puede verse influenciada por factores como el modo de parto, la dieta, el uso de antibióticos y otros factores ambientales y de estilo de vida. Estos factores también pueden afectar al desarrollo y la función del SNE (Foong *et al.*, 2020).

El SNE es responsable de controlar la función gastrointestinal y la comunicación bidireccional entre el SNE y la microbiota intestinal es esencial para mantener la homeostasis intestinal. Durante la colonización temprana de la microbiota, los microbios establecen una interacción íntima con el SNE, influyendo en su desarrollo y función. El desarrollo temprano del SNE está regulado por factores de señalización molecular, incluidas las interacciones entre la microbiota y las células del SNE. La perturbación de estas interacciones puede conducir a alteraciones del SNE y disfunciones gastrointestinales. Además, las experiencias tempranas, como el estrés materno durante el embarazo y el parto, también pueden influir en el desarrollo del SNE y la microbiota intestinal. El estrés prenatal y postnatal puede alterar la composición y diversidad de la microbiota, lo que a su vez afecta la función del SNE. En definitiva, la interacción temprana entre el SNE y la microbiota intestinal es esencial para el desarrollo y función adecuada del SNE. Las experiencias tempranas, incluido el estrés materno,

Código Seguro De Verificación	AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==	Estado	Data e hora
Asinado Por	María Concepción Herrero López	Asinado	19/06/2023 11:04:46
Observacións		Páxina	9/20
Url De Verificación	https://sede.udc.gal/services/validation/AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==		
Normativa	Este informe ten o carácter de copia electrónica auténtica con validez e eficacia administrativa de ORIGINAL (art. 27 Lei 39/2015).		



pueden influir en esta interacción y afectar la función gastrointestinal a largo plazo (Foong *et al.*, 2020).

Desde un punto de vista científico, el "low grade activation" se refiere a la activación crónica y de bajo grado de las células inmunológicas y las células del sistema nervioso entérico en el tracto gastrointestinal. Esta activación puede inducir cambios en la función de la barrera intestinal, incluyendo el aumento de la permeabilidad y la inflamación local, lo que puede contribuir a la aparición de trastornos intestinales crónicos. Además, esta activación crónica puede afectar la comunicación entre las células del sistema nervioso entérico y las células epiteliales del tracto gastrointestinal, lo que a su vez puede afectar a la función de la barrera epitelial y el equilibrio de la microbiota intestinal. Por tanto, comprender el concepto "low grade activation" es importante para desarrollar terapias efectivas para tratar los trastornos intestinales crónicos y promover una función gastrointestinal saludable (Vergnolle&Cirillo, 2018).

6. VÍAS DE COMUNICACIÓN

Existen múltiples vías de comunicación entre el intestino y el cerebro. Estas son: la vía neural, la vía endocrina, la vía inmunitaria y la vía metabólica. Incluyen el nervio vago, las hormonas gastrointestinales, los neuropéptidos y las citocinas proinflamatorias entre otras (Bonaz *et al.*, 2018).

El nervio vago es una importante vía de comunicación entre el intestino y el cerebro. Es el décimo par craneal y tiene una amplia distribución en el tracto gastrointestinal, donde transmite información sensorial y motora. El nervio vago también posee conexiones con regiones importantes del cerebro, como el núcleo del tracto solitario y la amígdala, que están involucrados en la regulación emocional y la respuesta al estrés, influyendo en el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal o eje HPA (Bonaz *et al.*, 2018).

Las hormonas gastrointestinales, como la colecistocinina, la grelina y la leptina, parece que influyen en el comportamiento y la cognición a través del eje intestino-cerebro. Estas hormonas pueden atravesar la barrera hematoencefálica y actuar en regiones como el hipotálamo, que está vinculado en la regulación del apetito y el metabolismo (Klok *et al.*, 2007). Además, es importante destacar las células enterocromafines, que son un tipo de células neuroendocrinas del tracto gastrointestinal con la capacidad de secretar diversas

Código Seguro De Verificación	AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==	Estado	Data e hora
Asinado Por	María Concepción Herrero López	Asinado	19/06/2023 11:04:46
Observacións		Páxina	10/20
Url De Verificación	https://sede.udc.gal/services/validation/AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==		
Normativa	Este informe ten o carácter de copia electrónica auténtica con validez e eficacia administrativa de ORIGINAL (art. 27 Lei 39/2015).		



sustancias, siendo la más relevante la serotonina. Esta es un neurotransmisor y neuromodulador importante para el eje intestino-cerebro, y su liberación en el intestino puede afectar a la motilidad intestinal, la sensación de dolor y la función inmune local. Además, la serotonina puede actuar como una señal aferente para el cerebro a través de las fibras nerviosas entéricas aferentes y el nervio vago. Igualmente, esta se puede relacionar con la regulación del estado de ánimo y la ansiedad. Varios estudios han verificado que los niveles de serotonina en el intestino están correlacionados con los niveles de serotonina en el cerebro y que los medicamentos que afectan a los niveles de esta en el cerebro pueden tener efectos sobre el intestino y la función gastrointestinal (Cryan&O'Mahony, 2011).

Los neuropéptidos también están implicados en las comunicaciones entre el intestino y el cerebro. Estos pueden ser liberados por células intestinales en respuesta a la inflamación o la lesión tisular y actuar en áreas del cerebro implicadas en el dolor y la emoción, como la corteza prefrontal y la amígdala.

Las citocinas proinflamatorias, como la interleucina-1 β y el factor de necrosis tumoral- α , también pueden afectar la función cerebral y el comportamiento a través del eje intestino-cerebro. Estas citocinas pueden ser liberadas por células inmunes en el intestino en respuesta a la inflamación o la infección y actuar en regiones del cerebro implicadas en la regulación del estado de ánimo y la cognición, como la corteza prefrontal y el hipocampo (Carabotti *et al.*, 2015).

Por tanto, la comprensión de estas vías de comunicación puede tener implicaciones importantes para el tratamiento tanto de trastornos gastrointestinales como neuropsiquiátricos.

Otro factor a tener en cuenta es la existencia de una estructura llamada conectoma. Este es una red compleja de conexiones entre las células nerviosas, los plexos entéricos y los nervios aferentes y eferentes que unen el intestino y el cerebro. En el estudio de Ye & Liddle (2017) señalan que el conocimiento del conectoma gastrointestinal es esencial para comprender las vías de comunicación entre el intestino y el cerebro, especialmente en lo que se refiere a la regulación de la saciedad, el apetito y la ingestión de alimentos. El conectoma gastrointestinal incluye células sensoriales, interneuronas, células motoras y nervios que se organizan en circuitos complejos y altamente especializados. Los circuitos incluyen tanto vías de comunicación aferentes como eferentes. Las vías eferentes son

Código Seguro De Verificación	AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==	Estado	Data e hora
Asinado Por	María Concepción Herrero López	Asinado	19/06/2023 11:04:46
Observacións		Página	11/20
Url De Verificación	https://sede.udc.gal/services/validation/AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==		
Normativa	Este informe ten o carácter de copia electrónica auténtica con validez e eficacia administrativa de ORIGINAL (art. 27 Lei 39/2015).		




importantes para la regulación de la motilidad gastrointestinal, la secreción de hormonas y la modulación del sistema inmunológico intestinal. Las vías aferentes son importantes para la detección de nutrientes, la liberación de hormonas gastrointestinales y la regulación del apetito.

7. NEUROINFLAMACIÓN

El eje central de las patologías neuropsiquiátricas es la neuroinflamación, siendo esta mediada en gran medida por nuestra microbiota además de por el ambiente, la dieta, la epigenética y la genética.

La neuroinflamación es una respuesta inmunológica inflamatoria centralizada en el cerebro y en la médula espinal que va a involucrar la activación de la microglía y de la astrogliá con una expresión concomitante de citocinas proinflamatorias. La neuroinflamación se considera un término análogo a la activación glial. La glía es conocida como sustancia blanca que anteriormente se pensaba que solo proporcionaba función estructural al cerebro. Sin embargo, actualmente se sabe que tiene muchas otras funciones, tales como aporte metabólico e inmunológico, actuando en todos los procesos de regeneración, nutrición y protección de la neurona. Por eso, la glía es imprescindible para el correcto funcionamiento de la neurona. Existen tres tipos de células gliales: astrocitos, oligodendrocitos y microglía. Los astrocitos, son células con forma de astro que nutren a la neurona y sirven como nexo de comunicación entre la neurona y la barrera hematoencefálica. Los oligodendrocitos, son células protectoras del axón y generadores de mielina. Y la microglía, son macrófagos residentes en el cerebro capaces de presentar dos tipos de fenotipo, el proinflamatorio o M1 y el antiinflamatorio o M2. Las células de la microglía son las más importantes, ya que desempeñan un papel clave en la mediación de respuestas neuroinflamatorias, además de interferir en la ruta del triptófano (DiSabato *et al.*, 2016).

Cuando se produce un input inmunitario la microglía torna hacia el fenotipo M1 (Figura 2). Esta activación va a producir *per se* citocinas proinflamatorias que van a influenciar todo el ambiente cerebral de la inflamación. Además, la microglía en fenotipo M1 va a sobreactivar a la enzima Indolamina-2,3-dioxigenasa (IDO), haciendo que el triptófano en vez de convertirse en serotonina en el cerebro pase a ácido quinolínico produciendo neurotoxicidad en el terminal sináptico. Además, este ácido va a producir glutamato en

Código Seguro De Verificación	AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==	Estado	Data e hora	
Asinado Por	María Concepción Herrero López	Asinado	19/06/2023 11:04:46	
Observacións		Página	12/20	
Url De Verificación	https://sede.udc.gal/services/validation/AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==			
Normativa	Este informe ten o carácter de copia electrónica auténtica con validez e eficacia administrativa de ORIGINAL (art. 27 Lei 39/2015).			

exceso inhibiendo su captación por el astrocito, lo cual reduce el apoyo trófico de la neurona incrementando aún más la neurotoxicidad. Todo este contexto de toxicidad produce un paro en la mielinización del axón afectando también al funcionamiento normal del oligodendrocito. Si ocurre todo este proceso de inflamación en un periodo agudo no se considera problemático, ya que es un mecanismo de actuación fisiológico normal. Por el contrario, si el ambiente proinflamatorio se mantiene crónico, produciendo exceso de neurotoxicidad, es capaz de generar patologías neuropsiquiátricas, destacando la depresión y la ansiedad (Miller *et al.*, 2009).

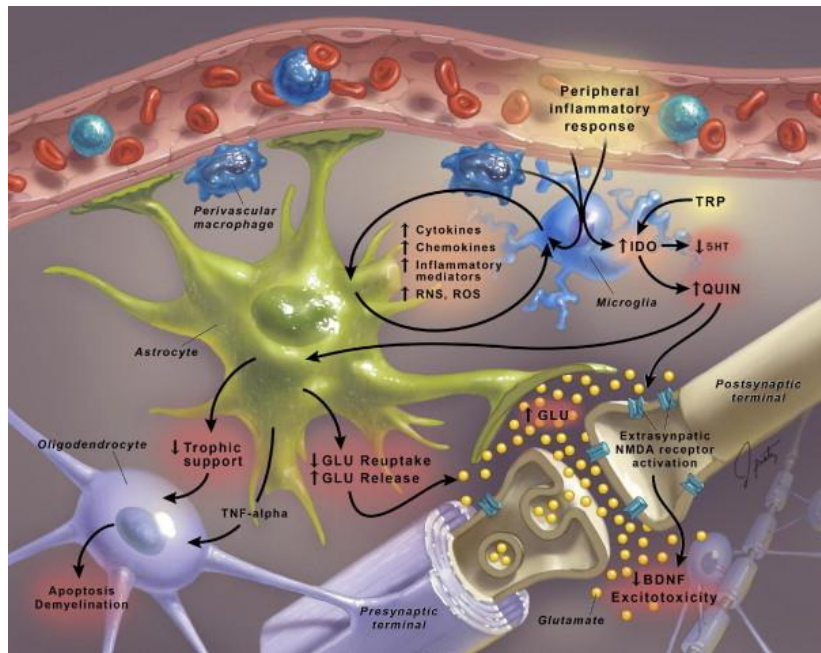


Figura 2 : Representación de la microglía en fenotipo M1 ante una lesión, infección o estrés (Miller et al., 2009).

Las señales más relevantes que codifican el input de la microglía hacia M1 son: la falta de sueño, estrés, aislamiento social, infecciones crónicas, disbiosis, tóxicos como el alcohol, el tabaco, la contaminación, alteraciones hormonales, mala dieta e inflamación sistémica como la obesidad, la resistencia a la insulina y el sedentarismo.

La vía molecular de la neuroinflamación es la activación del inflamosoma o la vía NLRP3, como se observa en la Figura 3. Cuando esta se activa en el sistema inmune produce neuroinflamación. Esto siempre se genera en respuesta al estrés (microbiológico, psicológico y metabólico). Si el estrés es microbiológico, aumenta la endotoxemia por

Código Seguro De Verificación	AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==	Estado	Data e hora
Asinado Por	María Concepción Herrero López	Asinado	19/06/2023 11:04:46
Observacións		Páxina	13/20
Url De Verificación	https://sede.udc.gal/services/validation/AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==		
Normativa	Este informe ten o carácter de copia electrónica auténtica con validez e eficacia administrativa de ORIGINAL (art. 27 Lei 39/2015).		



traslocación de bacterias y aumento de lipopolisacáridos (LPS) en sangre, activando por vía receptores de tipo Toll (TLR) a los monocitos. Si el estrés es metabólico, por altas concentraciones de glucosa en sangre, ácido úrico, triglicéridos, entre otros activa al sistema inmune periférico. El estrés psicológico va a activar directamente el fenotipo latente M1. El monocito activado por estrés metabólico o microbiano puede migrar directamente hacia el cerebro y a su vez imbuir a la microglía produciendo mayor cambio fenotípico hacia M1. Además, el monocito que ha migrado junto con microglía inflamada van a producir mayor cantidad de citocinas proinflamatorias, siendo la más inflamatoria a nivel cerebral la interleucina-1-β (IL-1-β). La síntesis de IL-1-β a través de la liberación de la proteína caspasa-1 produce resistencia al cortisol (desequilibrando el eje HPA) generando un sistema inmune sobreactivado produciendo constantemente citocinas proinflamatorias. Esto se considera un sistema de retroalimentación positiva que genera mayor neuroinflamación y por tanto, mayor conducta ansiosa y depresiva (Miller et al., 2016).

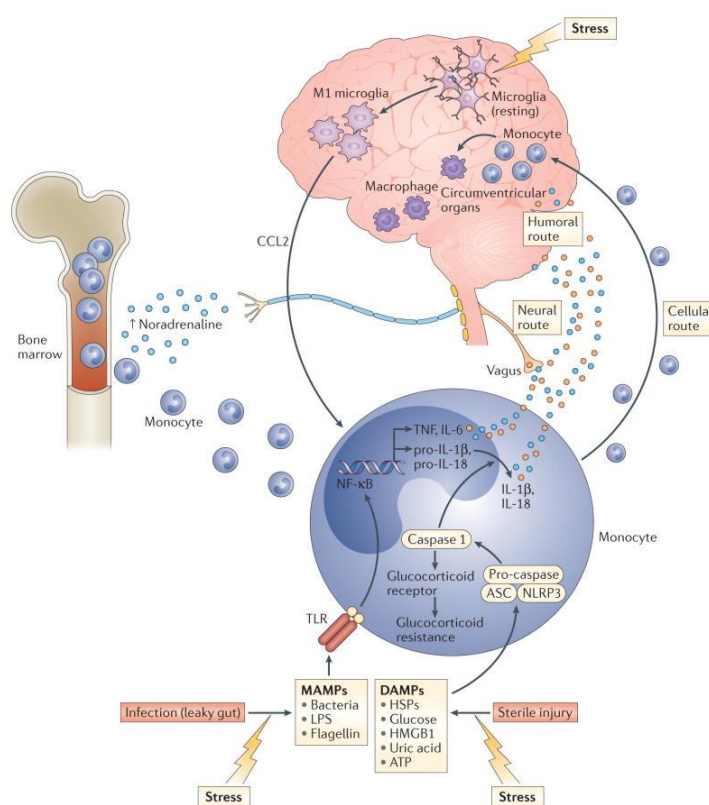


Figura 3: Representación de la activación del inflamosoma por el estrés (Miller et al., 2016).


Código Seguro De Verificación	AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==	Estado	Asinado	Data e hora	19/06/2023 11:04:46
Asinado Por	María Concepción Herrero López	Página	14/20		
Observacións					
Url De Verificación	https://sede.udc.gal/services/validation/AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==				
Normativa	Este informe ten o carácter de copia electrónica auténtica con validez e eficacia administrativa de ORIGINAL (art. 27 Lei 39/2015).				



8. DEPRESIÓN Y ANSIEDAD

La depresión se define como un trastorno del estado de ánimo común que afecta a un gran número de personas a nivel mundial, independientemente de su sexo o edad. Se caracteriza por síntomas negativos, como tristeza persistente, pérdida de interés, pérdida de memoria y autodesprecio, que puede tener un impacto significativo en la vida del paciente y en su entorno. Los factores que contribuyen a la depresión son complejos y están relacionados con aspectos biológicos, psicológicos y sociales, incluyendo traumas infantiles. A nivel fisiológico se ha sugerido que la depresión puede estar asociada con niveles bajos de factor neurotrófico derivado del cerebro (BNDF), disfunción del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA), toxicidad mediada por glutamato y alteraciones estructurales y funcionales en el cerebro. Además, se ha observado la implicación de sistemas como la serotonina y otras monoaminas en el mecanismo de la depresión. El estrés crónico y la depresión severa pueden llevar a cambios adicionales en la estructura cerebral, como alteraciones en el volumen del hipocampo, neurogénesis y apoptosis neuronal. El hipocampo, que está conectado con áreas cerebrales relacionadas con la emoción, como la corteza prefrontal y la amígdala, desempeña un papel en la regulación del eje HPA a través de la secreción de factores nerviosos (Zhu *et al.*, 2022).

El estrés se considera un factor intermedio crucial en la aparición de la depresión, ya que interactúa con el sistema de la serotonina (Zhu *et al.*, 2022). Por eso, existe una relación directa entre la microbiota del intestino con el estado de nuestro cerebro. Como se ve en la Figura 4, en un estado de eubiosis una parte del triptófano ingerido por la dieta se convierte en serotonina vía 5-hidroxitriptófano (5-HTP) y otra parte torna hacia la vía TDO, la cual produce sustancias antiinflamatorias como el ácido quinurénico y el ácido picolínico. Esto genera calma en los receptores NMDA traduciéndose en bienestar emocional y salud neuronal. También se puede ver que una microbiota eubiótica frena a la enzimaIDO, es decir, frena la vía que genera neurotoxicidad y conducta depresiva. Sin embargo, se observa que en un estado de disbiosis y otros factores como el estrés psicológico crónico potencian la vía deIDO, la de la neurotoxicidad. Esto es un problema ya que la conversión de serotonina se ve muy mermada y además, se generan otras sustancias como ácido quinolínico, el cual potencia la inflamación y por tanto, la conducta depresiva (Arora *et al.*, 2020).

Código Seguro De Verificación	AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==	Estado	Data e hora	
Asinado Por	María Concepción Herrero López	Asinado	19/06/2023 11:04:46	
Observacións		Páxina	15/20	
Url De Verificación	https://sede.udc.gal/services/validation/AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==			
Normativa	Este informe ten o carácter de copia electrónica auténtica con validez e eficacia administrativa de ORIGINAL (art. 27 Lei 39/2015).			

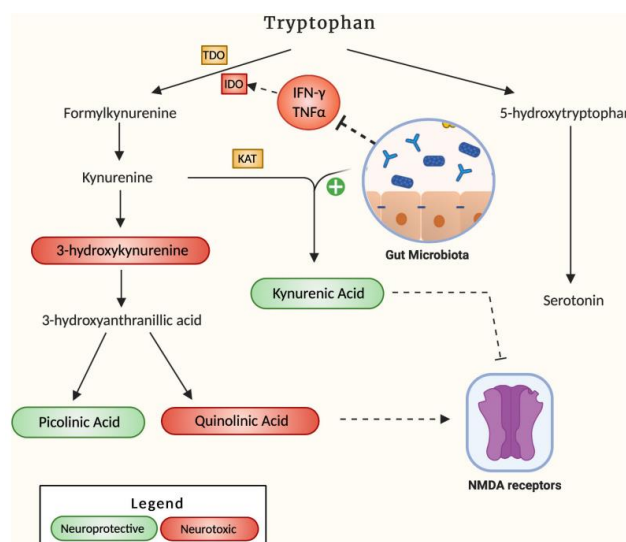


Figura 4: Representación de las sustancias neuroprotectoras que se forman en un ambiente de eubiosis (Arora et al., 2020).

Se ha visto, que tanto la depresión como la ansiedad están asociados a una mala función serotoninérgica de nuestro organismo. El 5-HTP se considera un precursor directo de la serotonina, por lo que suministrarlo aumentaría la concentración de este en sangre inhibiendo la vía de la neurotoxicidad. Este tratamiento por sí solo no sería eficaz, ya que la inyección de 5-HPT tardaría al menos un par de semanas en regular por retroalimentación negativa del nivel de serotonina sináptica (Hannah *et al.*, 2018).

Se sabe que la aparición y el desarrollo de la depresión y la ansiedad van asociadas de cambios microbianos intestinales, como la disminución de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lachnospiracea* y *Faecalibacterium*. Por eso, es fundamental la modulación de la microbiota hasta adquirir un ambiente de eubiosis mediante la suplementación con psicobióticos (probióticos clásicos capaces de producir funciones neuroconductuales). La administración de psicobióticos puede mejorar el estado emocional de los pacientes deprimidos. Su efecto depende de la forma de administración, el tiempo de intervención, el número de cepas utilizadas y el estado fisiológico de los sujetos. Se ha visto que *Bifidobacterium breve* (CCFM1025) podría estimular la producción de 5-HTP intestinal y por tanto, regular el metabolismo de la serotonina del huésped; *Pediococcus acidilactici* (CCFM6432) podría mitigar los síntomas de ansiedad al producir ácido láctico e inhibir la sobreproliferación de bacterias patógenas intestinales debido al estrés y *Lactobacillus rhamnosus* JB1 regula

Código Seguro De Verificación	AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==	Estado	Data e hora
Asinado Por	María Concepción Herrero López	Asinado	19/06/2023 11:04:46
Observacións		Página	16/20
Url De Verificación	https://sede.udc.gal/services/validation/AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==		
Normativa	Este informe ten o carácter de copia electrónica auténtica con validez e eficacia administrativa de ORIGINAL (art. 27 Lei 39/2015).		




directamente el sistema de GABA a través de una vía dependiente del nervio vago mitigando los comportamientos depresivos (Zhu *et al.*, 2022).

Además, se ha demostrado en estudios recientes que los alimentos fermentados tienen efectos beneficiosos, ya que pueden aumentar la diversidad y abundancia de bacterias beneficiosas en el intestino, lo que a su vez puede mejorar la producción de neurotransmisores y reducir la inflamación sistémica. Destacan el yogur por su elevada cantidad de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, el chucrut o col fermentada por su gran cantidad de *Lactobacillus* de diferentes especies y *Pediococcus*, y el Kimchi (repollo y rábano fermentados) que posee *Lactobacillus plantarum*, *Leuconostoc mesenteroides* y *Weissella koreensis*, las cuales pueden tener efectos antioxidantes y antiinflamatorios (Aslam *et al.*, 2020).

9. CONCLUSIONES

La evidencia actual sugiere que la microbiota intestinal puede influir en la función cerebral y la salud mental a través de una comunicación bidireccional con el cerebro y el sistema nervioso entérico. La composición y la función de la microbiota pueden ser influenciadas por factores epigenéticos y ambientales, lo que puede tener implicaciones en la neuroplasticidad, la respuesta al estrés y la inflamación. Además, la manipulación de la microbiota a través de la dieta, los hábitos, los psicobióticos y los alimentos fermentados pueden tener implicaciones terapéuticas potenciales para tratar enfermedades neuropsiquiátricas como la depresión y la ansiedad. Sin embargo, se necesitan más estudios para comprender completamente los mecanismos subyacentes de la comunicación microbiota-intestino-cerebro y cómo se pueden utilizar para desarrollar nuevas terapias. Además, se espera que se realicen mayor cantidad de meta-análisis con menor sesgo para obtener resultados más concluyentes.

En general, este trabajo destaca la importancia de considerar la microbiota como un factor clave en la salud mental y sugiere nuevas vías de investigación y tratamiento para estas enfermedades. La comprensión de la relación entre la microbiota y la salud mental tiene el potencial de mejorar significativamente nuestra capacidad para prevenir y tratar enfermedades neuropsiquiátricas y mejorar la vida de las personas que las padecen.

Código Seguro De Verificación	AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==	Estado	Data e hora	
Asinado Por	María Concepción Herrero López	Asinado	19/06/2023 11:04:46	
Observacións		Páxina	17/20	
Url De Verificación	https://sede.udc.gal/services/validation/AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==			
Normativa	Este informe ten o carácter de copia electrónica auténtica con validez e eficacia administrativa de ORIGINAL (art. 27 Lei 39/2015).			

10. BIBLIOGRAFÍA

Abot, A., Cani, P. D., & Knauf, C. (2018). Impact of intestinal peptides on the enteric nervous system: Novel approaches to control glucose metabolism and food intake. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 328. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00328>

Arora, K., Green, M., & Prakash, S. (2020). The microbiome and alzheimer's disease: Potential and limitations of prebiotic, synbiotic, and probiotic formulations. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8, 537847. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.537847>

Aslam, H., Green, J., Jacka, F. N., Collier, F., Berk, M., Pasco, J., & Dawson, S.L. (2020). Fermented foods, the gut and mental health: A mechanistic overview with implications for depression and anxiety. *Nutritional Neuroscience*, 23(9), 659- 671. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2018.1544332>

Bonaz, B., Bazin, T., & Pellissier, S. (2018). The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 49. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00049>


Borre, Y. E., O'Keeffe, G. W., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2014). Microbiota and neurodevelopmental windows: Implications for brain disorders. *Trends in Molecular Medicine*, 20(9), 509-518. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.05.002>

Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M. A., & Severi, C. (2015). The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of Gastroenterology*, 28(2), 203-209. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4367209>

Cryan, J. F., & O'Mahony, S. M. (2011). The microbiome-gut-brain axis: From bowel to behavior. *Neurogastroenterology & Motility*, 23(3), 187-192. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01664.x>

DiSabato, D. J., Quan, N., & Godbout, J. P. (2016). Neuroinflammation: The devil is in the details. *Journal of Neurochemistry*, 139(S2), 136-153. <https://doi.org/10.1111/jnc.13607>

Foong, J. P. P., Hung, L. Y., Poon, S., Savidge, T. C., & Bornstein, J. C. (2020). Early life interaction between the microbiota and the enteric nervous system. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 319(5), G541-G548. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00288.2020>

Código Seguro De Verificación	AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==	Estado	Data e hora	
Asinado Por	María Concepción Herrero López	Asinado	19/06/2023 11:04:46	
Observacións		Páxina	18/20	
Url De Verificación	https://sede.udc.gal/services/validation/AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==			
Normativa	Este informe ten o carácter de copia electrónica auténtica con validez e eficacia administrativa de ORIGINAL (art. 27 Lei 39/2015).			

Klok, M. D., Jakobsdottir, S., & Drent, M. L. (2007). The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: A review. *Obesity Reviews*, 8(1), 21-34. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2006.00270.x>

Lake, J. I., & Heuckeroth, R. O. (2013). Enteric nervous system development: migration, differentiation, and disease. *American Journal of Physiology- Gastrointestinal and Liver Physiology*, 305(1), G1-G24. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00452.2012>

MADIGAN, M.T., MARTINKO, J.M., BENDER, K.S., BUCKLEY, D. H. & STAHL, D.A. 2015. "Brock. Biología de los microorganismos". 14ª ed. Ed. Pearson.

Miller, A. H., Maletic, V., & Raison, C. L. (2009). Inflammation and its discontents: The role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological Psychiatry*, 65(9), 732-741. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.11.029>

Miller, A. H., & Raison, C. L. (2016). The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Reviews Immunology*, 16(1), 22-34. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>


Prescott, S. L., Wegienka, G., Logan, A. C., & Katz, D. L. (2018). Dysbiotic drift and biopsychosocial medicine: how the microbiome links personal, public and planetary health. *BioPsychoSocial Medicine*, 12(7), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s13030-018-0126-z>

Tamburini, S., Shen, N., Wu, H. C., & Clemente, J. C. (2016). The microbiome in early life: Implications for health outcomes. *Nature Medicine*, 22(7), 713-722. <https://doi.org/10.1038/nm.4142>

Vergnolle, N., & Cirillo, C. (2018). Neurons and glia in the enteric nervous system and epithelial barrier function. *Physiology*, 33(4), 269-280. <https://doi.org/10.1152/physiol.00009.2018>

Ye, L., & Liddle, R. A. (2017). Gastrointestinal hormones and the gut connectome. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 24(1), 9-14. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000299>

Zhu, F., Tu, H., & Chen, T. (2022). The microbiota–gut–brain axis in depression: The potential pathophysiological mechanisms and microbiota combined antidepressant effect. *Nutrients*, 14(10), 2081. <https://doi.org/10.3390/nu14102081>

Código Seguro De Verificación	AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==	Estado	Data e hora	
Asinado Por	María Concepción Herrero López	Asinado	19/06/2023 11:04:46	
Observacións		Páxina	19/20	
Url De Verificación	https://sede.udc.gal/services/validation/AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==			
Normativa	Este informe ten o carácter de copia electrónica auténtica con validez e eficacia administrativa de ORIGINAL (art. 27 Lei 39/2015).			

Zhu, H., Tian, P., Zhao, J., Zhang, H., Wang, G., & Chen, W. (2022). A psychobiotic approach to the treatment of depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Functional Foods*, 91, 104999. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2022.104999>

Código Seguro De Verificación	AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==	Estado	Data e hora
Asinado Por	María Concepción Herrero López	Asinado	19/06/2023 11:04:46
Observacións		Páxina	20/20
Url De Verificación	https://sede.udc.gal/services/validation/AhrKkMgHeJcOjh3eUhdTEQ==		
Normativa	Este informe ten o carácter de copia electrónica auténtica con validez e eficacia administrativa de ORIGINAL (art. 27 Lei 39/2015).		

