

## Diálogo entre la tripa y la mente

### Diálogo entre o intestino e a mente

### Dialogue between the gut and the mind

*Roberto A. Rovasio<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Médico, Dr. en Medicina (Universidad Nacional de Córdoba, Argentina).  
Docteur d'Université (Université Paris Nord, XIII, France).  
Profesor Emérito. Universidad Nacional de Córdoba  
Investigador Principal. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. (Jubilado).  
Comunicador Científico. Universidad Nacional de Córdoba  
Universidad Nacional de Córdoba  
Correo de contacto: [rrovasio@yahoo.com.ar](mailto:rrovasio@yahoo.com.ar)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3907-0252>

**Fecha de Recepción:** 2022-07-07 **Aceptado:** 2022-08-10



[CreativeCommons Atribución-NoComercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

© 2022 *Pinelatinoamericana*

#### Resumen

La Psico-Inmuno-Neuro-Endocrinología (PINE/PNIE) se edificó sobre los hombros de grandes pioneros, donde la palabra integración se expande como concepto no sólo en el área bio-médica sino hacia los terrenos sociales, políticos, económicos y religiosos. La integración como concepto de unir, incorporar y entrelazar partes en apariencia ajenos o divergentes para asimilarlos en un todo. Este artículo intenta divulgar el concepto PINE/PNIE mediante un ejemplo de esa interacción.

Antes del último tercio del siglo XX –nacimiento de la PINE/PNIE– la idea de una relación funcional entre intestino, cerebro y psiquis, hubiera provocado indulgentes sonrisas, limitantes con las de brujería o la pseudociencia. Hoy, profundas investigaciones han disipado dudas y mostrado evidencias comprobables y verificadas de “mensajes” (señales moleculares) que viajan e interaccionan entre sistemas de tipo tan disímil como el digestivo, neural e inmune, entre otros.

El diálogo que se relata entre células de los sistemas digestivo (y sus “inquilinos”), endocrino, nerviosos central y periférico, con su extensión hacia aspectos comportamentales (la “mente”), es sólo una muestra entre muchas que, sólo citarlas, excedería el espacio razonablemente disponible.

**Palabras Claves:** intestino; microbiota; señales moleculares; conducta alimentaria.

## Resumo

A Psico-Imuno-Neuro-Endocrinologia (PINE/PNIE) foi construída sobre os ombros de grandes pioneiros, onde a palavra integração se expande como conceito não só na área biomédica, mas também nos campos social, político, econômico e religioso. Integração como conceito de unir, incorporar e entrelaçar partes aparentemente estranhas ou divergentes para assimilá-las em um todo. Este artigo tenta difundir o conceito PINE/PNIE através de um exemplo dessa interação.

Antes do último terço do século XX –batismo do PINE/PNIE– a ideia de uma relação funcional entre intestino, cérebro e psique, teria provocado sorrisos indulgentes, limitando os de feitiçaria ou pseudociência. Hoje, pesquisas aprofundadas dissiparam dúvidas e mostraram evidências verificáveis e verificadas de "mensagens" (sinais moleculares) que viajam e interagem entre sistemas de tipos tão diferentes como os sistemas digestivo, neural e imunológico, entre outros.

O diálogo que se relata entre as células dos sistemas digestivo (e seus "inquilinos"), endócrino, nervoso central e periférico, com sua extensão para aspectos comportamentais (a "mente"), é apenas uma amostra entre muitas que, só para citar deles, excederia o espaço razoavelmente disponível.

**Palavras chaves:** intestino; microbiota; sinais moleculares; comportamento alimentar.

## Abstract

The Psycho-Immuno-Neuro-Endocrinology (PINE/PNIE) was built on the shoulders of great pioneers, where the word integration expands as a concept not only in the bio-medical area but also in the social, political, economic and religious fields. Integration as a concept of uniting, incorporating and intertwining apparently alien or divergent parts to assimilate them into a whole. This article tries to spread the PINE/PNIE concept through an example of that interaction.

Before the last third of the 20th century –baptism of the PINE/PNIE– the idea of a functional relationship between intestine, brain and psyche, would have provoked indulgent smiles, limiting those of witchcraft or pseudoscience. Today, in-depth research has dispelled doubts and shown verifiable and verified evidence of "messages" (molecular signals) that travel and interact among systems of such dissimilar types as the digestive, neural and immune systems, among others.

The dialogue that is reported among cells of the digestive (and their "tenants"), endocrine, central and peripheral nervous systems, with its extension to behavioral aspects (the "mind"), is just one sample among many that, just to mention them, would exceed the space reasonably available.

**Keywords:** intestine; microbiota; molecular signals; eating behaviour.

## Introducción

La Psico-Inmuno-Neuro-Endocrinología (PINE)<sup>1</sup> reconoce sus raíces en los trabajos de Claude Bernard (1822-1895) sobre *Medio Interno*, de Walter Canon (1871-1945) sobre *Homeostasis*, de Hans Selye (1907-1982) sobre el *Estrés* o *Síndrome de Adaptación*, así como de otros insignes pioneros, de lo cual da cuenta una vasta bibliografía. En la moderna etapa fundacional se destaca, entre otros, los trabajos de George F. Solomon (Solomon, 1969). Sobre los hombros de aquellos gigantes se asoció este enfoque de la moderna medicina con la palabra *integración* que, aunque su origen deviene de la antigua matemática egipcia (ca. 1800 AC), se ha expandido como concepto no sólo al área bio-médica sino hacia las disciplinas sociales, políticas, económicas y religiosas. Así, la PINE/PNIE conceptualiza la *integración* como una acción de unir, incorporar y entrelazar partes en apariencia ajenos, dispares o divergentes para asimilarlos en un todo.

Este trabajo intenta revisar un conjunto de factores integrados en lo que –con otros componentes– podría ser denominado *procesos sistémicos de bajo grado* (Das, 2022). Y como un ejemplo vale más que diez mil palabras, será esbozado a continuación.

## Los sistemas participantes

Un individuo con poca información biológica se sorprende al enterarse que su sistema digestivo tiene 5 metros de longitud y una superficie de 300 a 400 m<sup>2</sup> (mayor que una cancha de tenis); como comparación, toda su piel sólo cubre unos 2 m<sup>2</sup>. Sin duda, también se asombrará al conocer que, según recientes estimaciones, en ese tubo donde se procesan los alimentos habitan unos 38 billones de bacterias. Estos microorganismos corresponden a más de mil especies diferentes, dependiendo del tipo de nacimiento (cesárea o natural), de la dieta inicial y de crianza, así como de muchos otros factores sociales, ambientales y étnicos del portador. Estos pequeños seres, mediante un mecanismo simbiótico, integran la denominada “microbiota intestinal” y desempeñan importantes funciones para la producción de vitaminas y anticuerpos, inhibición de bacterias y hongos dañinos, modulación de la inmunidad, digestión, metabolismo, inflamación y proliferación celular, se comunican con el epitelio intestinal y con órganos distantes, además de formar la mitad de la masa fecal (O’Hara et al., 2006; Guarner, 2007; Sender et al., 2016; Zamudio-Vázquez et al., 2017; Oberto et al., 2022).

---

<sup>1</sup>También es válida la forma “Psico-Neuro-Inmuno-Endocrinología” (PNIE).

El tubo digestivo, en apariencia simple (una “tripa” con aspecto de manguera), es en realidad bastante complejo, ya que su pared está formada por muchas poblaciones celulares encargadas de absorber y segregar productos alimenticios o de desecho (tejidos epitelial y conectivo-vascular), contraerse y relajarse para permitir la progresión del contenido (tejido muscular liso), regular dicha movilidad (tejido nervioso autónomo con unos 100 millones de neuronas), vehicular moléculas-señales hacia otros sitios del cuerpo (sistema neuro-endócrino con más de 20 hormonas gastrointestinales), y defender al organismo del ataque de microbios patógenos o células malignas (sistema inmune), casi todo ello en forma independiente de la consciencia o de la voluntad (Eynard et al., 2016).

Ese mismo individuo podrá aumentar su asombro al saber que todo su cuerpo está formado por 30 billones de células (Bianconi et al., 2013), y podría abrumarse al conocer que su cerebro contiene unos 86 mil millones de neuronas, además de una población de 85 mil millones de otra importante familia celular denominada glía. También quizás le cueste creer que una neurona puede tener más de un metro de longitud y que, mediante sus prolongaciones (dendritas y axón), cada una de ellas puede conectarse hasta con otras 10.000 neuronas. Esto forma una inextricable red, aún poco conocida en detalle, con más de 100 billones de contactos (sinapsis), responsable de regular las funciones del sistema nervioso, incluidos el aprendizaje y el comportamiento, lo que con cierta pompa se denomina “la mente” (Herculano-Houzel, 2009; Eynard et al., 2016; Sender et al., 2016).

## **Mensajes del cuerpo**

Desde hace mucho tiempo –desde lo empírico, luego desde la ciencia–, se conocen nexos entre el sistema digestivo y el sistema nervioso. ¿Quién no ha sentido náuseas, retorcijones o inapetencia previos a un examen? El viaje de los mensajes (señales moleculares) entre el tubo digestivo y el cerebro, en el más amplio sentido, se realiza mediante una variedad de receptores, nervios y neuronas espinales, hormonas, citoquinas inmunes o moléculas derivadas del revestimiento interno y de la microbiota intestinal. Se revisarán algunos de estos puntos.

En años recientes, un grupo de científicos identificó un circuito cerebral complejo que regula la conducta de caza en vertebrados depredadores. Este mecanismo estaría basado en la actividad del núcleo central de la amígdala cerebral con proyecciones a la formación reticular del tronco encefálico, con lo cual se establece un control coordinado de músculos cervicales y mandibulares, que es necesario para posicionar con precisión las mordeduras letales en la presa. Por otra parte, las proyecciones a la sustancia gris que rodea el acueducto a nivel mesencefálico serían responsables de la conducta de persecución de la presa (Han et al., 2017).

El mismo grupo de investigadores, en línea con la búsqueda de mensajes viscerales hacia/desde el cerebro, se interesó por las vías (mensajes) de regulación entre el tubo intestinal y los centros neurales centrales que modulan estados motivacionales y de recompensa. Así, pudieron mostrar que la estimulación de neuronas sensoriales de los ganglios vagales del lado derecho, que inervan el intestino, recapitula la

activación de las neuronas de recompensa del cerebro. Dicha estimulación mantiene el comportamiento de autoestimulación, el condicionamiento de sabor y preferencia de lugar, induciendo liberación de dopamina de un núcleo denominado Sustancia Negra. Pudieron rastrear que este último efecto se produce luego de un relevo en neuronas glutamérgicas de la región parabraquial dorsolateral, para luego conectar con las células dopaminérgicas de la Sustancia Negra. En síntesis, la activación de las proyecciones parabraquio-nigrales reprodujo los efectos gratificantes de la excitación del nervio vago derecho, con lo que establecieron un eje intestino-vagal-cerebro como componente integral de la vía de recompensa neuronal (Han et al., 2018). Estos aportes no pudieron haberse realizados sin la exquisita técnica de micromanipulación, marcado mediante inyecciones intraganglionares de ratones *in vivo* y el posterior estudio de las vías, tal como se detalla en otros trabajos (Han et al., 2021).

### **Panza llena corazón contento**

Los científicos cuyos trabajos fueron resumidos arriba están llamando la atención por los resultados mostrados en el último de sus artículos publicados recientemente *on line*, cuyo título podría ser traducido libremente: “Sobre cómo la panza llena le indica a la boca que deje de comer” (Zhang et al., 2022).

En efecto, se sabe que el péptido GLP-1, similar al glucagón, es una molécula-señal liberada por las células enteroendocrinas del intestino delgado, que ejerce acciones anorexígenas mediante la sensación de plenitud y malestar, y efectos de antimotilidad. Esto retrasa el vaciado gástrico y protege al organismo contra la malabsorción de nutrientes al inhibir el tránsito gastrointestinal superior. Pero se conoce poco acerca de cómo afecta el GLP-1 a los órganos alejados a pesar de su rápida inactivación enzimática.

Bajo la hipótesis de que el GLP-1 actúa localmente antes de su rápida degradación, en el trabajo mencionado se mostró que el GLP-1 intestinal inhibe el vaciamiento gástrico y la alimentación mediante las neuronas intestino-fugales, un tipo de neuronas mientéricas que se proyectan a los ganglios simpáticos abdominales (Fig. 1). La ablación específica de esas neuronas intestinales eliminó los efectos del GLP-1 intestinal y su activación química funcionó en forma similar al GLP-1. Así, la detección de GLP-1 por las neuronas intestino-fugales involucra una vía simpático-gastro-espinal-reticular-hipotalámica que vincula la distensión gástrica asociada a la alimentación. Además, la activación de poblaciones neuronales discretas a lo largo de esta vía causó efectos sistémicos similares a GLP-1. En síntesis, se destaca que el GLP-1 endógeno, más que una hormona circulante, actúa sobre las neuronas mientéricas intestino-fugales a nivel del íleon que, a su vez, median los efectos gástricos y anoréxicos del GLP-1. Por su parte, las neuronas gástricas de óxido nítrico (Nos-1) son reguladores críticos de la distensión gástrica y del apetito, mientras que el volumen gástrico es detectado por las neuronas hipotalámicas a través de vías aferentes espinales (Fig. 1) (Zhang et al., 2022).

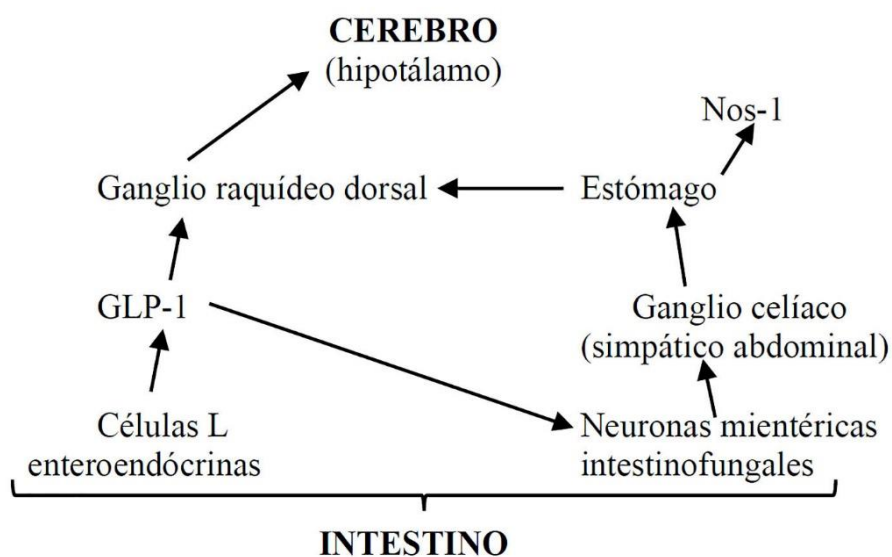


Figura N° 1: Vía entero-endócrino-neural de regulación de la ingesta.  
[Adaptado de Zhang et al., 2022]

## La microbiota tiene la palabra

No hace muchos años se comenzó a mirar la flora/fauna intestinal como algo más que un mero y desagradable componente de la materia fecal. Y se descubrieron evidencias que indicaban su participación activa en la regulación del estado de salud y enfermedad, su relación con la edad y la dieta, la perturbación por antibióticos y su incipiente manipulación mediante productos prebióticos y probióticos.

Hoy no quedan dudas de las funciones esenciales de la microbiota intestinal sobre fenómenos tan diversos como la digestión, el metabolismo, la inmunidad y su estrecha asociación con el complejo endócrino y los sistemas nerviosos periférico y central. Se sabe que los mensajeros químicos (señales moleculares) de las bacterias intestinales se asocian estrechamente con fenómenos de ansiedad, apetencia y recompensa. También se conoce que lo ingerido puede provocar cambios en la microbiota intestinal en menos de 24 horas, y tal nivel de impacto no pasó desapercibido en la investigación de sus efectos, tanto en el estado de salud como en enfermedades como la obesidad, la diabetes, el cáncer o los trastornos alimentarios. En la sección anterior, se resumieron algunas evidencias de la participación de las células de la pared intestinal en su acción neuroendócrina sobre centros nerviosos asociados a comportamientos definidos de la ingesta. Ahora, toca el turno a los “inquilinos” de ese tubo digestivo y sus efectos sobre las conductas alimentarias (Oberto et al., 2022).

En trabajos experimentales recientes fue comprobado que la microbiota intestinal expresa la capacidad de manipular el comportamiento alimentario del huésped, a veces a expensas del estado físico del mismo. Entre sus potenciales mecanismos, se



propusieron: 1) generación de apetencia por alimentos que las bacterias “prefieren” o inhibición de la preferencia por aquellos necesarios a sus competidores, y/o 2) inducción de ansiedad en el huésped hasta disponer de alimentos que mejoran el desarrollo bacteriano. Este control microbiano sobre el comportamiento alimentario incluye su influencia sobre las vías de recompensa y saciedad, producción de toxinas que alteran conductas, cambios en los receptores del gusto y apropiación de las funciones del nervio vago como eje neural entre intestino y cerebro. En la Tabla 1, se resumen algunas conclusiones de los trabajos sobre el tema, remitiéndose a los interesados a la bibliografía citada (Alcock et al., 2014).

**Tabla N° 1: Mecanismos de regulación bacteriana de comportamientos asociados al apetito (Alcock et al., 2014).**

<b>Toxinas</b>	{	<p>La ansiedad inducida por las toxinas (Amaral et al., 2008; Chiu et al. 2013), puede aumentar el consumo de alimentos (Hill et al., 1991).</p> <p>En ausencia de nutrientes, los microbios liberan toxinas (Chen et al., 2011; Kortman et al., 2012; Medzhitov et al., 2012; Njoroge et al., 2012; Njoroge y Sperandio, 2012).</p>
<b>Receptores</b>	{	<p>Los receptores del gusto alterados por microbios afectan el comportamiento alimentario (Rousseaux et al., 2007; Duca et al., 2012; Swartz et al., 2012; Miras y Le Roux, 2013).</p> <p>Los microbios alteran receptores cannabinoides y opioides en intestino (Rousseaux et al., 2007).</p>
<b>Nervio vago</b>	{	<p>Las perturbaciones del nervio vago conducen a la pérdida de peso (Camilleri et al., 2008; Sarr et al., 2012).</p> <p>Los receptores entéricos responden a bacterias específicas (Raybould, 2010).</p>
<b>Recompensa</b>	{	<p>Altos niveles de dopamina y serotonina en el intestino (Eisenhofer et al., 1997; Kim y Camilleri, 2000).</p> <p>Los microbios tienen genes para neurotransmisores humanos (Roth et al., 1985; Tsavkelova et al., 2006; Baraldi et al., 2009; Lyte, 2011; Clarke et al., 2014).</p>

Otros trabajos avanzaron sobre el tema hasta bucear en los mecanismos moleculares que subyacen a este diálogo entre los habitantes intestinales y el cerebro. Así, se ha mostrado que la disponibilidad de nutrientes estabiliza el crecimiento de *Escherichia coli* en 20 minutos, induciendo cambios en la proteína bacteriana ClpB (similar a MSH), que induce saciedad en el huésped. Esta proteína fue detectada en plasma de forma proporcional al ADN de ClpB en las heces. Además, la administración intestinal de proteínas bacterianas en fase de crecimiento exponencial y estacionario estimuló el aumento plasmático de GLP-1 (similar a glucagón) y del péptido PYY respectivamente. Mientras que la administración intraperitoneal de proteínas de *E. coli* en fase estacionaria estimuló las neuronas anorexígenas del cerebro, activó c-Fos en neuronas POMC hipotalámicas y suprimió la ingesta de alimentos (Fig.2). Estos datos muestran que las proteínas bacterianas del intestino pueden participar de las vías moleculares utilizadas por el organismo para expresar saciedad, pudiendo influir en el patrón de alimentación a largo plazo (Breton et al., 2016).

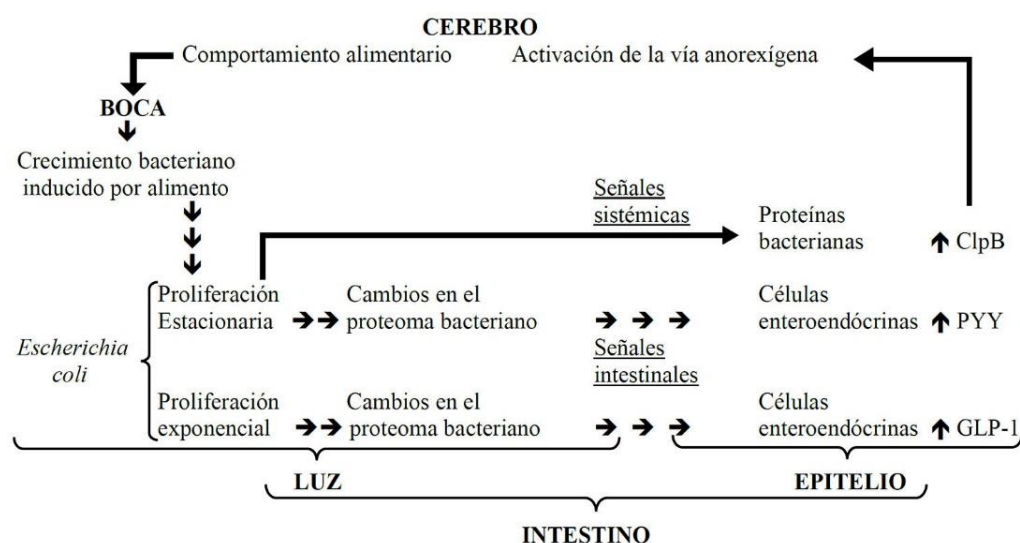


Figura N° 2: Proteínas bacterianas (*E. coli*) activan las vías de saciedad del huésped luego del crecimiento bacteriano inducido por nutrientes. [Adaptado de Breton et al., 2016].

## Otros actores en la escena

Hace diez años, los Institutos Nacionales de la Salud (NIH, Bethesda, EE.UU.) crearon el Consorcio del Proyecto del Microbioma Humano, integrado por cientos de investigadores, a fin de establecer un marco poblacional de protocolos metagenómicos de alto rendimiento para estudiar los perfiles taxonómicos microbianos aislados del cuerpo humano<sup>2</sup>. Los datos recogidos en ese megaproyecto representan uno de los mayores recursos destinados a describir la abundancia y variedad del microbioma humano, al tiempo que brindan un marco para estudios actuales y futuros sobre su participación en la salud y en la enfermedad (Human Microbiome Project Consortium, 2012b).

Los estudios del microbioma humano (no solo del intestino) han revelado que incluso los individuos sanos difieren notablemente en los microbios que ocupan hábitats en sus diferentes órganos. La mayor parte de esa gran diversidad microbiana permanece aún desconocida, aunque, como fue esbozado más arriba, se han implicado en la dieta, el micro-ambiente, la genética del huésped y la exposición microbiana temprana relacionados con un conjunto de hábitats corporales distintos y clínicamente relevantes. En resumen, la diversidad y la abundancia de microbios típicos de cada sitio corporal varían mucho incluso entre sujetos sanos, con una fuerte especialización de nicho dentro y entre los individuos. El proyecto encontró un 81 a 99% de géneros, familias y configuraciones ocupadas por un microbioma saludable; las vías metabólicas fueron estables entre los individuos a pesar de la variación de la comunidad y el origen étnico/racial resultó una de las asociaciones más fuertes de las vías y los microbios con los metadatos clínicos. Estos resultados pueden delinear un rango de configuraciones estructurales y funcionales normales en las comunidades microbianas de una población sana, lo

<sup>2</sup> Como concepto amplio, “microbioma” y “microbiota” pueden ser considerados como sinónimos.



que permite la caracterización futura de la epidemiología, la ecología y las aplicaciones traslacionales del microbioma humano a la salud (Human Microbiome Project Consortium, 2012a).

Como se mencionó más arriba, el Consorcio del Proyecto del Microbioma Humano comenzó a trabajar hace diez años. En términos científico-tecnológicos, diez años puede ser una enormidad de tiempo. Mucho se ha hecho en este lapso, pero en opinión de la microbióloga Ruth Ley, una integrante del Consorcio en el *Max Planck Institute for Biology* (Tübingen, Alemania), "...apenas hemos comenzado, aún queda mucho por hacer". En efecto, el inventario mostró decenas de billones de células –miles de especies sólo en el intestino– que pesan unos 200 gr en cada persona, y con una huella genética 150 veces más grande que el genoma humano. También se descubrieron relaciones estrechas entre el microbioma y muchas enfermedades humanas, así como la adquisición ambiental en el recién nacido, su dependencia de la dieta y el estilo de vida del huésped. Pero ese enorme estudio fue realizado en nuestras tomadas en pocos sitios geográficos del hemisferio occidental, quedando para el presente y futuro su investigación en grupos humanos de muy diferentes latitudes, culturas, etnias y hábitos alimentarios, patologías, etc. "El estudio –comenta Ruth Ley– todavía es incompleto", y finaliza insistiendo que "el más completo análisis del microbioma humano y de los vertebrados, colocará los datos de nuestra especie en el contexto del árbol de la vida" (Ley, 2022).

Entre los importantes y recientes aportes para comprender los mecanismos de enfermedades complejas, se destacan los trabajos orientados por Carlos J. Pirola y Silvia Sookoian, en la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires y Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET, Argentina). Con los antecedentes del impacto del microbioma intestinal en la Enfermedad del Hígado Graso No-Alcohólico (NAFLD, por su sigla en inglés), este grupo de científicos ha investigado la participación del microbioma hepático y la obesidad en dicha patología<sup>3</sup>. Con enfoques avanzados de biología molecular, pudieron mostrar que el hígado de pacientes con NAFLD contiene un repertorio diverso de ADN bacteriano (hasta  $2,5 \times 10^4$  *read counts*), que estaría asociado con funciones fisiológicas del huésped, así como con mecanismos patogénicos de enfermedades. Asimismo, mostraron que la obesidad es un factor importante en la composición del ADN microbiano del hígado y que su composición puede ser asociada con formas patogénicas más o menos graves (Sookoian et al., 2020). Desde que el papel de la genética del huésped sobre la microbiota hepática en la NAFLD es desconocido, en un reciente trabajo, el mismo grupo examinó la interacción del perfil metataxonómico del hígado y la genética del huésped. Identificaron más de 18 taxones<sup>4</sup> bacterianos aportando evidencia de que la variación genética del huésped puede influir en la composición del ADN microbiano del hígado, observaciones que pueden representar mecanismos de enfermedad potencialmente importantes para presentes y futuras investigaciones. Al explorar las consecuencias funcionales de los taxones vinculados a la variación genética, se detectaron vías y metabolitos derivados de bacterias que servirían para comprender los mecanismos

<sup>3</sup>Cabe aclarar que el "microbioma hepático" es el conjunto bacteriano normal que habita en ese órgano y en sus vías biliares.

<sup>4</sup>El término "taxón" define [organismos](#) emparentados, agrupados y [descriptos con](#) validez universal. Las categorías asociadas a los taxones son: Dominio - Reino - Filo - Clase- Orden- Familia - Género y Especie.

de la enfermedad. En síntesis, se demostró que la genética del huésped desempeña un papel esencial en la modulación de la composición del ADN microbiano del hígado y, en conjunto, se brindó una perspectiva novedosa para comprender la biología de la enfermedad hepática, su microbiota y la composición genética del huésped (Pirola et al., 2022).

Otro gran capítulo de la moderna PINE/PNIE trata la comunicación del cerebro con el resto del cuerpo en lo relativo a la fisiopatología de varios trastornos psiquiátricos, depresivos y neurodegenerativos (Hashimoto y Yang, 2022). Así, estudios preliminares que justifican su profundización, han podido mostrar que las diferencias en los grupos taxonómicos de la microbiota intestinal pueden estar asociadas a una potencial disbiosis<sup>5</sup> entre las bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta en algunos trastornos límites [*borderline*] de la personalidad (Rössler et al., 2022).

Como no podía faltar en esta revisión sobre el tema PINE, un reciente y novedoso brote de este ya frondoso árbol, corresponde al cáncer. El melanoma de un paciente –uno de los tumores más agresivos y mortales–, entró en remisión luego de un tratamiento con anticuerpos monoclonales reguladores del sistema inmune. Luego de ese resultado, el paciente donó sus heces (su microbiota) a otros sujetos con cáncer y uno de cada tres experimentaron atenuación o remisión del tumor. Aunque los antecedentes de este nuevo enfoque de PINE (*ecological oncology*) (Erdmann, 2022), arrancan en la China del siglo IV, otros aportes fueron realizados a mediados del siglo XX (Woelk y Snyder, 2021). Actualmente, nuevas evidencias despiertan confianza creciente para el tratamiento del cáncer y en varios laboratorios del mundo ya se está estudiando el posible mecanismo por el cual la microbiota intestinal participa en la remisión de tumores topográficamente distantes del tubo digestivo (Baruch et al., 2021; Davar et al., 2021).

Finalmente, fue una agradable sorpresa para el autor de este artículo -hace más de medio siglo, aprendiz de investigador de la membrana del glóbulo de grasa de la leche (Monis et al., 1975)-, al conocer que aquella frágil estructura recuperaba su actualidad al demostrarse su importancia neuroactiva en el alivio del estrés provocado por la separación materna temprana. Evidencias experimentales recientes han señalado que la suplementación dietética con membrana -rica en fosfolípidos y ácidos grasos esenciales- del glóbulo de grasa de la leche desde el nacimiento es suficiente para inducir cambios en el eje microbiota-intestino-cerebro y bloquear la hipersensibilidad visceral inducida por la separación materna temprana (Collins et al., 2022).

## Colofón

La biología moderna señala que los organismos complejos “también” están conformados por una diversidad de otros seres vivos “foráneos” que interactúan –con frecuencia compiten– por los recursos nutricionales. Ese “conflicto evolutivo”

<sup>5</sup> Disbiosis (disbacteriosis): desbalance de la microbiota normal por cambios cuantitativos o cualitativos de su composición, funcionamiento, actividades metabólicas o distribución.

entre huésped y microbiota puede provocar apetencias y conflictos neuro-cognitivos relacionados, entre otros factores, con la elección/rechazo de alimentos. Y la regulación (¿control?) de las opciones alimentarias serían, en parte, cuestión de aportar y/o suprimir las señales que se originan en la microbiota intestinal (entre otras menos accesibles).

La posibilidad de cambiar la microbiota mediante diferentes intervenciones resulta alentador, lo que a su vez facilita su traducción a la clínica y a los esfuerzos de salud pública. Se sabe que en lapsos cortos (minutos-horas), la comunidad microbiota puede cambiar radicalmente por una modificación de la dieta, administración de antibióticos, prebióticos o probióticos, trasplantes fecales experimentales y otros métodos que han demostrado su eficacia para conocer mejor una variedad de enfermedades. Aunque es mucho lo que aún se ignora sobre el “diálogo entre tripa y cerebro”, muchos estudios sobre los efectos de microbios intestinales (y de otros órganos) sobre la salud, han permitido identificar taxones responsables de enfermedades como la obesidad, así como el posible conflicto genético entre el huésped y la microbiota (Alcock et al., 2014; Hashimoto y Yang, 2022; Pirola et al., 2022).

## Bibliografía

- Alcock, J., Maley, C. C. y Aktipis, C. A. (2014). Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms. *BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*, 36(10), 940–949. <https://doi.org/10.1002/bies.201400071>.
- Amaral, F. A., Sachs, D., Costa, V. V., Fagundes, C. T., Cisalpino, D., Cunha, T. M., Ferreira, S. H., Cunha, F. Q., Silva, T. A., Nicoli, J. R., Vieira, L. Q., Souza, D. G. y Teixeira, M. M. (2008). Commensal microbiota is fundamental for the development of inflammatory pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(6), 2193–2197. <https://doi.org/10.1073/pnas.0711891105>.
- Baraldi, M., Avallone, R., Corsi, L., Venturini, I., Baraldi, C. y Zeneroli, M. L. (2009). Natural endogenous ligands for benzodiazepine receptors in hepatic encephalopathy. *Metabolic brain disease*, 24(1), 81–93. <https://doi.org/10.1007/s11011-008-9111-8>.
- Baruch, E. N., Youngster, I., Ben-Betzalel, G., Ortenberg, R., Lahat, A., Katz, L., Adler, K., Dick-Necula, D., Raskin, S., Bloch, N., Rotin, D., Anafi, L., Avivi, C., Melnichenko, J., Steinberg-Silman, Y., Mamtani, R., Harati, H., Asher, N., Shapira-Frommer, R., Brosh-Nissimov, T., ... Boursi, B. (2021). Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science (New York, N.Y.)*, 371(6529), 602–609. <https://doi.org/10.1126/science.abb5920>.
- Bianconi, E., Piovesan, A., Facchin, F., Beraudi, A., Casadei, R., Frabetti, F., Vitale, L., Pelleri, M. C., Tassani, S., Piva, F., Perez-Amodio, S., Strippoli, P. y Canaider, S. (2013). An estimation of the number of cells in the human body. *Annals of human biology*, 40(6), 463–471. <https://doi.org/10.3109/03014460.2013.807878>.

- Breton, J., Tennonne, N., Lucas, N., Francois, M., Legrand, R., Jacquemot, J., Goichon, A., Guérin, C., Peltier, J., Pestel-Caron, M., Chan, P., Vaudry, D., do Rego, J. C., Liénard, F., Pénicaud, L., Fioramonti, X., Ebenezer, I. S., Hökfelt, T., Déchelotte, P. y Fetissof, S. O. (2016). Gut Commensal *E. coli* Proteins Activate Host Satiety Pathways following Nutrient-Induced Bacterial Growth. *Cell metabolism*, 23(2), 324–334. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.10.017>.
- Camilleri, M., Toouli, J., Herrera, M. F., Kulseng, B., Kow, L., Pantoja, J. P., Marvik, R., Johnsen, G., Billington, C. J., Moody, F. G., Knudson, M. B., Tweden, K. S., Vollmer, M., Wilson, R. R. y Anvari, M. (2008). Intra-abdominal vagal blocking (VBLOC therapy): clinical results with a new implantable medical device. *Surgery*, 143(6), 723–731. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2008.03.015>.
- Chen, C., Pande, K., French, S. D., Tuch, B. B. y Noble, S. M. (2011). An iron homeostasis regulatory circuit with reciprocal roles in *Candida albicans* commensalism and pathogenesis. *Cell host & microbe*, 10(2), 118–135. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.07.005>.
- Chiu, I. M., Heesters, B. A., Ghasemlou, N., Von Hehn, C. A., Zhao, F., Tran, J., Wainger, B., Strominger, A., Muralidharan, S., Horswill, A. R., Buback-Wardenburg, J., Hwang, S. W., Carroll, M. C. y Woolf, C. J. (2013). Bacteria activate sensory neurons that modulate pain and inflammation. *Nature*, 501(7465), 52–57. <https://doi.org/10.1038/nature12479>.
- Clarke, G., Stilling, R. M., Kennedy, P. J., Stanton, C., Cryan, J. F. y Dinan, T. G. (2014). Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*, 28(8), 1221–1238. <https://doi.org/10.1210/me.2014-1108>.
- Collins, J. M., Caputi, V., Manurung, S., Gross, G., Fitzgerald, P., Golubeva, A. V., Popov, J., Dedy, C., Dinan, T. G., Cryan, J. F. y O'Mahony S. M. (2022). Supplementation with milk fat globule membrane from early life reduces maternal separation-induced visceral pain independent of enteric nervous system or intestinal permeability changes in the rat. *Neuropharmacol* 210, 1 Jun 2022, 109026. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109026>.
- Das U. N. (2022). Bioactive lipids in psychiatry, immunology, neurology, and endocrinology (PINE). *Pinelatioamericana* 2(1), 56–81. Recuperado a partir de <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/370462>.
- Davar, D., Dzutsev, A. K., McCulloch, J. A., Rodrigues, R. R., Chauvin, J. M., Morrison, R. M., Deblasio, R. N., Menna, C., Ding, Q., Pagliano, O., Zidi, B., Zhang, S., Badger, J. H., Vetizou, M., Cole, A. M., Fernandes, M. R., Prescott, S., Costa, R., Balaji, A. K., Morgun, A., ... Zarour, H. M. (2021). Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients. *Science (New York, N.Y.)*, 371(6529), 595–602. <https://doi.org/10.1126/science.abf3363>.
- Duca, F. A., Swartz, T. D., Sakar, Y. y Covasa, M. (2012). Increased oral detection, but decreased intestinal signaling for fats in mice lacking gut microbiota. *PloS one*, 7(6), e39748. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039748>.
- Eisenhofer, G., Aneman, A., Friberg, P., Hooper, D., Fändriks, L., Lonroth, H., Hunyady, B. y Mezey, E. (1997). Substantial production of dopamine in the human gastrointestinal tract. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 82(11), 3864–3871. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.11.4339>.
- Erdmann J. (2022). How gut bacteria could boost cancer treatments. *Nature*, 607(7919), 436–439.

<https://doi.org/10.1038/d41586-022-01959-7>.

Eynard A. R., Valentich M. A. y Rovasio R. A. (2016). *Histología y Embriología Humanas: Bases Celulares y Moleculares con Orientación Clínico-Patológica*. 5ta. Ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

Guarner F. (2007). Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. *Nutr Hosp* 22 (Supl. 2):14-19. Recuperado en 16 de agosto de 2022, de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112007000500003&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112007000500003&lng=es&tlng=es).

Han, W. y de Araujo, I. E. (2021). Dissection and surgical approaches to the mouse jugular-nodose ganglia. *STAR protocols*, 2(2), 100474. <https://doi.org/10.1016/j.xpro.2021.100474>.

Han, W., Tellez, L. A., Perkins, M. H., Perez, I. O., Qu, T., Ferreira, J., Ferreira, T. L., Quinn, D., Liu, Z. W., Gao, X. B., Kaelberer, M. M., Bohórquez, D. V., Shammah-Lagnado, S. J., de Lartigue, G. y de Araujo, I. E. (2018). A Neural Circuit for Gut-Induced Reward. *Cell*, 175(3), 665–678.e23. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.049>.

Han, W., Tellez, L. A., Rangel, M. J., Jr, Motta, S. C., Zhang, X., Perez, I. O., Canteras, N. S., Shammah-Lagnado, S. J., van den Pol, A. N. y de Araujo, I. E. (2017). Integrated Control of Predatory Hunting by the Central Nucleus of the Amygdala. *Cell*, 168(1-2), 311–324.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.027>.

Hashimoto, K. y Yang, C. (2022). Special issue on "Brain-body communication in health and diseases". *Brain research bulletin*, 186, 47–49. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2022.05.014>.

Herculano-Houzel S. (2009). The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain. *Frontiers in human*

*neuroscience*, 3, 31. <https://doi.org/10.3389/neuro.09.031.2009>

Hill, A. J., Weaver, C. F. y Blundell, J. E. (1991). Food craving, dietary restraint and mood. *Appetite*, 17(3), 187–197. [https://doi.org/10.1016/0195-6663\(91\)90021-j](https://doi.org/10.1016/0195-6663(91)90021-j).

Human Microbiome Project Consortium (2012a). A framework for human microbiome research. *Nature*, 486(7402), 215–221. <https://doi.org/10.1038/nature11209>.

Human Microbiome Project Consortium (2012b). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 486(7402), 207–214. <https://doi.org/10.1038/nature11234>.

Kim, D. Y. y Camilleri, M. (2000). Serotonin: a mediator of the brain-gut connection. *The American journal of gastroenterology*, 95(10), 2698–2709. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.03177.x>.

Kortman, G. A., Boleij, A., Swinkels, D. W. y Tjalsma, H. (2012). Iron availability increases the pathogenic potential of Salmonella typhimurium and other enteric pathogens at the intestinal epithelial interface. *PloS one*, 7(1), e29968. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029968>.

Ley R. (2022). The human microbiome: there is much left to do. *Nature*, 606(7914), 435. <https://doi.org/10.1038/d41586-022-01610-5>.

Lyte M. (2011). Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*, 33(8), 574–581. <https://doi.org/10.1002/bies.201100024>.

Medzhitov, R., Schneider, D. S. y Soares, M. P. (2012). Disease tolerance as a defense strategy. *Science (New York, N.Y.)*, 335(6071), 936–941. <https://doi.org/10.1126/science.1214935>.



- Miras, A. D. y le Roux, C. W. (2013). Mechanisms underlying weight loss after bariatric surgery. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 10(10), 575–584.  
<https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.119>.
- Monis, B., Rovasio, R. A. y Valentich, M. A. (1975). Ultrastructural characterization by ruthenium red of the surface of the fat globule membrane of human and rat milk with data on carbohydrates of fractions of rat milk. *Cell and tissue research*, 157(1), 17–24.  
<https://doi.org/10.1007/BF00223228>.
- Njoroge, J. W., Nguyen, Y., Curtis, M. M., Moreira, C. G. y Sperandio, V. (2012). Virulence meets metabolism: Cra and KdpE gene regulation in enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *mBio*, 3(5), e00280-12.  
<https://doi.org/10.1128/mBio.00280-12>.
- Njoroge, J. y Sperandio, V. (2012). Enterohemorrhagic *Escherichia coli* virulence regulation by two bacterial adrenergic kinases, QseC and QseE. *Infection and immunity*, 80(2), 688–703.  
<https://doi.org/10.1128/IAI.05921-11>.
- Oberto, M. G., y Defagó, M. D. (2022). Implicancia de la dieta en la composición y variabilidad de la microbiota intestinal: sus efectos en la obesidad y ansiedad. *Pinelatinoamericana*, 2(2), 137–152. Recuperado a partir de <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/38373>.
- O'Hara, A. M. y Shanahan, F. (2006). The gut flora as a forgotten organ. *EMBO reports*, 7(7), 688–693.  
<https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400731>.
- Pirola, C. J., Salatino, A., Quintanilla, M. F., Castaño, G. O., Garaycochea, M. y Sookoian, S. (2022). The influence of host genetics on liver microbiome composition in patients with NAFLD. *EBioMedicine*, 76, 103858.  
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103858>.
- Raybould H. E. (2010). Gut chemosensing: interactions between gut endocrine cells and visceral afferents. *Autonomic neuroscience: basic & clinical*, 153(1-2), 41–46.  
<https://doi.org/10.1016/j.autneu.2009.07.007>.
- Rössler, H., Flasbeck, V., Gatermann, S. y Brüne, M. (2022). Alterations of the gut microbiota in borderline personality disorder. *Journal of psychosomatic research*, 158, 110942.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2022.110942>.
- Roth, J., LeRoith, D., Collier, E. S., Weaver, N. R., Watkinson, A., Cleland, C. F. y Glick, S. M. (1985). Evolutionary origins of neuropeptides, hormones, and receptors: possible applications to immunology. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 135(2 Suppl), 816s–819s.
- Rousseaux, C., Thuru, X., Gelot, A., Barnich, N., Neut, C., Dubuquoy, L., Dubuquoy, C., Merour, E., Geboes, K., Chamaillard, M., Ouwehand, A., Leyer, G., Carcano, D., Colombel, J. F., Ardid, D. y Desreumaux, P. (2007). *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nature medicine*, 13(1), 35–37.  
<https://doi.org/10.1038/nm1521>.
- Sarr, M. G., Billington, C. J., Brancatisano, R., Brancatisano, A., Toouli, J., Kow, L., Nguyen, N. T., Blackstone, R., Maher, J. W., Shikora, S., Reeds, D. N., Eagon, J. C., Wolfe, B. M., O'Rourke, R. W., Fujioka, K., Takata, M., Swain, J. M., Morton, J. M., Ikramuddin, S., Schweitzer, M., ... EMPOWER Study Group (2012). The EMPOWER study: randomized, prospective, double-blind, multicenter trial of vagal blockade to induce weight loss in morbid obesity. *Obesity surgery*, 22(11), 1771–1782.  
<https://doi.org/10.1007/s11695-012-0751-8>.
- Sender, R., Fuchs, S. y Milo, R. (2016). Revised Estimates for the Number of



Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS biology*, 14(8), e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>.

Solomon G. F. (1969). Emotions, stress, the central nervous system, and immunity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 164(2), 335–343. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1969.tb14048.x>.

Sookoian, S., Salatino, A., Castaño, G. O., Landa, M. S., Fijalkowky, C., Garaycochea, M. y Pirola, C. J. (2020). Intrahepatic bacterial metataxonomic signature in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*, 69(8), 1483–1491. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318811>.

Swartz, T. D., Duca, F. A., de Wouters, T., Sakar, Y. y Covasa, M. (2012). Up-regulation of intestinal type 1 taste receptor 3 and sodium glucose luminal transporter-1 expression and increased sucrose intake in mice lacking gut microbiota. *The British journal of nutrition*, 107(5), 621–630. <https://doi.org/10.1017/S0007114511003412>.

Tsavkelova, E. A., Klimova, S., Cherdyntseva, T. A. y Netrusov, A. I. (2006). Hormones and hormone-like substances of microorganisms: a review. *Appl Biochem Microbiol* 42: 229-235. <https://doi.org/10.1134/S000368380603001X>.

Woelk, C. H. y Snyder, A. (2021). Modulating gut microbiota to treat cancer. *Science (New York, N.Y.)*, 371(6529), 573–574. <https://doi.org/10.1126/science.abg2904>

Zamudio-Vázquez, V. P., Ramírez-Mayans, J. A., Toro-Monjaraz, E. M., Cervantes-Bustamante, R., Zárate-Mondragón, F., Montijo-Barrios, E., Cadena-León, J. F. y Cázares-Méndez, J. M. (2017). Importancia de la microbiota gastrointestinal en pediatría. *Acta Pediatr Mex*, 38(1), 49-62. <https://doi.org/10.18233/apm1no1pp49-621323>.

Zhang, T., Perkins, M. H., Chang, H., Han, W. y de Araujo, I. E. (2022). An inter-organ neural circuit for appetite suppression. *Cell*, 185(14), 2478–2494.e28. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.05.007>.

#### **Agradecimientos:**

Se agradece a la Sra. Vanessa Fagundes ([vanessabage@yahoo.com.br](mailto:vanessabage@yahoo.com.br)) por la revisión técnica del idioma portugués.

#### **Limitaciones de responsabilidad:**

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente del autor.

#### **Conflicto de interés:**

Ninguno

#### **Fuentes de apoyo:**

La presente investigación no contó con fuentes de financiación.

#### **Originalidad del trabajo:**

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio en forma completa o parcial.

#### **Cesión de derechos:**

El autor de este trabajo cede el derecho de autor a la revista *Pinelatioamericana*.

#### **Contribución de los autores:**

El autor se hace públicamente responsable del contenido del presente y aprueba su versión final.