

El intestino-microbiota en los ejes reguladores del metabolismo

O intestino-microbiota nos eixos reguladores do metabolismo

Gut-microbiota in the regulatory axes of metabolism

225

Ernestina G. Serrano-Miranda¹

¹Instituto Politécnico Nacional Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. Asociación Mexicana de Psiconeuroinmunoendocrinología; Ciudad de México. Correo de contacto: erserra@yahoo.com.mx.
Magister en Ciencias con especialidad en Inmunología.

Fecha de Recepción: 2022-09-01 Aceptado: 2022-10-05



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

© 2022 *Pinelatinoamericana*

Resumen

La intercomunicación en los organismos vivos, entre sus células, órganos y sistemas es cada vez más evidente. Un ejemplo de esto son los resultados obtenidos por diferentes grupos de investigadores, que demuestran la función de ejes bidireccionales, en los que participa como denominador común el intestino y su microbiota.

Los estudios realizados principalmente con bacterias demostraron microbiota alterada en pacientes de diversas patologías, comparados con sus controles sanos. Al revisar los elementos moleculares que participan en ello, atrae la atención como hallazgo común, procesos inflamatorios como iniciadores importantes en la alteración del equilibrio dinámico entre intestino y microbiota. La instauración de la etapa crónica de la inflamación permite y perpetúa la alteración de estos ejes que quedan involucrados en diversas enfermedades autoinmunes con compromiso y deterioro progresivo del Sistema Nervioso Central y neurodegeneración.

Conclusiones. En este proceso multifactorial el equilibrio en la relación del Sistema Inmune, con el intestino y su microbiota, participan en una supresión unida a tolerancia por parte de todos estos sistemas. A su vez, la generación de una respuesta inflamatoria favorece el aumento de la permeabilidad de las barreras del intestino, cerebro y determinados órganos iniciándose una comunicación anómala entre sistemas celulares y tisulares próximos y/o distantes, generando un estado de inflamación permanente que puede llegar a ser crónica o de “bajo grado”, siendo el inicio y persistencia de diversas enfermedades con componentes autoinmunes.

Los resultados de diversos estudios que se revisarán y discutirán resaltan la importancia de los ejes metabólicos entre el intestino-microbiota y su impacto en los demás órganos de cuerpo.

Palabras Claves: intestino-microbiota; microbiota y enfermedades autoinmunes; eje microbiota-intestino-cerebro.

Resumo

A intercomunicação nos organismos vivos, entre suas células, órgãos e sistemas é cada vez mais evidente. Exemplo disso são os resultados obtidos por diferentes grupos de pesquisadores, que demonstram a função de eixos bidirecionais, em que o intestino e sua microbiota participam como denominador comum.

Estudos realizados principalmente com bactérias demonstraram microbiota alterada em pacientes com diversas patologias, em comparação com seus controles saudáveis. Ao revisar os elementos moleculares que dele participam, os processos inflamatórios como importantes iniciadores na alteração do equilíbrio dinâmico entre o intestino e a microbiota chamam a atenção como um achado comum. O estabelecimento da fase crônica da inflamação permite e perpetua a alteração desses eixos que estão envolvidos em diversas doenças autoimunes com comprometimento e deterioração progressiva do Sistema Nervoso Central e neurodegeneração.

Conclusões. Nesse processo multifatorial, o equilíbrio na relação do sistema imunológico, com o intestino e sua microbiota, participa de uma supressão ligada à tolerância por todos esses sistemas. Por sua vez, a geração de uma resposta inflamatória favorece o aumento da permeabilidade das barreiras do intestino, cérebro e determinados órgãos, iniciando uma comunicação anormal entre sistemas celulares e teciduais próximos e/ou distantes, gerando um estado de inflamação permanente que pode chegar a ser crônicas ou de "baixo grau", sendo o aparecimento e a persistência de diversas doenças com componentes autoimunes.

Os resultados de vários estudos que serão revisados e discutidos destacam a importância dos eixos metabólicos entre a microbiota intestinal e seu impacto nos demais órgãos do corpo.

Palavras chaves: intestino-microbiota; microbiota e doenças autoimunes; eixo intestino-microbiota-cérebro.

Abstract

The intercommunication in living organisms, among their cells, organs and systems is increasingly evident. An example of this are the results obtained by different groups of researchers, which demonstrate the function of bidirectional axes, in which the intestine and its microbiota participate as a common denominator.

Studies carried out mainly with bacteria demonstrated altered microbiota in patients with various pathologies, compared to their healthy controls. When reviewing the molecular elements that participate in it, inflammatory processes as important initiators in the alteration of the dynamic balance between the intestine and the microbiota attract attention as a common finding. The establishment of the chronic stage of inflammation allows and perpetuates the alteration of these axes that are involved in various autoimmune diseases with commitment and progressive deterioration of the Central Nervous System and neurodegeneration.

Conclusions. In this multifactorial process, the balance in the relationship of the immune system, with the intestine and its microbiota, participate in a suppression linked to tolerance carried out by all these systems. In turns, the generation of an inflammatory response favors an increase in the permeability of the barriers of the intestine, brain and certain organs, initiating an abnormal communication between nearby and/or distant cellular and tissue systems, generating a state of permanent

inflammation that can reach to be chronic or "low grade", being the onset and persistence of various diseases with autoimmune components.

The results of various studies that will be reviewed and discussed highlight the importance of the metabolic axes between the gut-microbiota and their impact on the other organs of the body.

Keywords: gut-microbiota; microbiota and autoimmune diseases; microbiota-gut-brain axis.

Introducción

Las interacciones entre los diferentes sistemas orgánicos son cada vez más evidentes, pues forman redes metabólicas en equilibrio dinámico. El eje cortico-límbico-hipófisis-adrenal fue el primero en describirse, cuya activación en forma crónica conduce a un desbalance funcional importante. La inflamación crónica intestino-microbiota y otros órganos, conduce a enfermedades autoinmunes y neurodegenerativas. Estos son sistemas complejos y para estudiarlos e implementar la consecuente prevención y terapia es necesaria la participación y enfoque de la Psiconeuroinmunoendocrinología (PNIE/PINE).

El intestino delgado posee una capa interna, la mucosa y la lámina propia, que forman la primera barrera de defensa entre lo externo y lo interno del individuo. También, digiere, absorbe nutrientes, electrolitos y agua. La anatomía y función varía en cada región del intestino siendo la nutrición y defensa sus funciones primordiales (de Oliveira et al., 2021).

El tejido linfoide asociado a mucosas MALT (del inglés *Mucosal-associated lymphoid tissue*) y específicamente el tejido linfoide asociado al intestino, GALT (*Gut-associated lymphoid tissue*), es el encargado de la respuesta inmunológica en el intestino. Está formado por nódulos linfoides mesentéricos, las placas de Peyer, folículos linfoides aislados y linfocitos distribuidos en forma difusa. En la lámina propia se localizan las células que originan la respuesta inmunológica innata (ILC-3, *Immune Lymphocytes Cells-3*), la adaptativa (celular/humoral) con síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias como la Interleucina-1 (IL-1), IL-6, TNF- α o Factor de necrosis tumoral alfa (*Tumor Necrosis Factor- α*) e interferón gamma (IFN- γ). La respuesta autoinmune (así se mencionará) se manifiesta con la síntesis de autoanticuerpos y de linfocitos T cooperadores 17 (Th17) y de las citocinas IL-17, IL-22 y disminución de linfocitos T reguladores (Treg) (Pérez Torres, 2016; de Oliveira et al., 2021; Valle-Noguera et al., 2021).

Por otra parte, la mucosa del intestino grueso actúa como una barrera selectiva para la microbiota y forma una barrera defensiva, junto con su epitelio cilíndrico, con células caliciformes, la capa de moco y el sistema inmunológico. Trillones de microorganismos, constituyen la microbiota y forman un ecosistema dinámico (Montiel-Castro et al., 2013), un microambiente (microbioma) consistente en una simbiosis entre el intestino y diversas poblaciones de microorganismos, los *archaea*, los virus y los hongos. Se podría decir que se genera un estado de tolerancia con beneficio mutuo (de Oliveira et al., 2021). El microbioma se genera y se moldea mediante señalizaciones de moléculas sintetizadas por los diversos microorganismos, conocido como “*Quorum sensing*” (siglas en inglés, QS), que sumados a la función intestinal, interactúan en el procesamiento de los componentes de los alimentos digeridos, síntesis de vitaminas, regulación de hormonas locales y mantenimiento de una adecuada respuesta inmunológica (Coquant et al., 2020). Cuando esta relación se altera se desencadena un proceso conocido como disbiosis intestinal. Las bacterias que principalmente se encuentran en individuos sanos son de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (de Oliveira et al., 2021), en cambio

los microorganismos encontrados en enfermos de diversas patologías, como veremos más adelante, son de los géneros *Streptococcus*, *Clostridium*, *Pseudomonas* entre otros (Zhou et al., 2021).

Otro factor que participa en la constitución y homeostasis de microbiota e intestino es el ritmo circadiano de la población bacteriana que funciona con su propia ritmicidad desde el nacimiento del huésped, primero interaccionando los sistemas circadianos y la microbiota, para después hacerlo con el sistema inmune del individuo (Butler y Gibbs, 2020).

Los inductores de disbiosis pueden ser: el estrés, las emociones, los alimentos, antibióticos, infecciones, desencadenándose un cuadro de inflamación con la síntesis y liberación aumentada de citocinas proinflamatorias, inflamación de “bajo grado” y respuesta autoinmune, en diferentes órganos, inclusive en el Sistema Nervioso Central (SNC) (Eynard, 2021). Para mantener el equilibrio es necesaria la homeostasis de la microbiota, para evitar el inicio de enfermedades de tipo inflamatorio y autoinmune. (Cristofori et al., 2021; Zhou et al., 2021).

El SNC y la microbiota intestinal se comunican modulando los aspectos cognitivos, conductuales y de socialización en los individuos, ayudando a la selección del perfil del microbioma personal (Montiel-Castro et al., 2013; Mou et al., 2022; Zhang et al., 2022). La intercomunicación fisiológica, inmunológica, neurológica e inclusive emocional participan en forma activa.

En esta breve revisión bibliográfica se incluyen resultados de la interacción entre intestino (delgado- grueso) y su microbiota con diferentes órganos, la alteración de ésta última en comparación con los respectivos grupos control y la posible participación de la disbiosis, con la manifestación de la enfermedad en cada órgano involucrado, como resultado de un desequilibrio en la forma de comunicación.

Material y resultados

En la siguiente parte del texto, se han descrito en forma breve algunos aspectos de enfermedades donde está perturbado el eje intestino-microbiota. La búsqueda bibliográfica se realizó mediante las palabras clave: intestino-microbiota, microbiota y enfermedades autoinmunes, eje microbiota-intestino-cerebro. Las bases de datos utilizadas fueron PubMed, Google Scholar y por revisión directa mensual, en el portal de libre acceso de *Frontiers in Immunology*. Se eligieron las publicaciones de interés con base a reforzar la relación intestino-microbiota y el órgano involucrado, además de que incluyeran nuevos puntos de vista que resaltaran el papel de la disbiosis como probable causa de las patologías estudiadas.

Síndrome metabólico. Su etiología es multifactorial, con alteraciones funcionales como son: obesidad, hipertriglicéidemia, hiperglucemia, dislipidemia, hipertensión arterial y resistencia a la insulina, entre otras. El tejido adiposo es un tejido muy complejo con funciones hormonales e inmunológicas en el cual pueden desarrollarse procesos inflamatorios de “bajo grado” (Cussotto et al., 2020), que pueden alterar el metabolismo de los individuos, favorecer disbiosis e incrementar

la síntesis de citocinas proinflamatorias, iniciando la respuesta autoinmune (Winer et al., 2009) con incremento de riesgo de accidentes cardiovasculares, ciertos cánceres y diabetes Mellitus tipo 2. (DT-2) (Leocádio et al., 2020; Cussotto et al., 2020). El metabolismo del triptófano (Trp) está alterado en la respuesta inflamatoria en individuos obesos pues encuentra elevada la relación Quinurenina/triptófano (Kn/Trp), cociente que puede utilizarse como marcador de respuesta inflamatoria crónica (Cussotto et al., 2020).

En la obesidad se han encontrado elevadas los recuentos de las bacterias del género *Fermicutes* en comparación con el género *Bacteroides* (F/B elevada). Experimentos efectuados en humanos y en ratones, han demostrado que la microbiota se puede trasplantar por medio de las heces y así “sembrar” microorganismos que generen una microbiota benéfica. La respuesta inflamatoria es generada por la presencia de microorganismos “diferentes”, pues pareciera que la disbiosis que se genera fuera una respuesta infecciosa, en lugar de un proceso metabólico normal. Los niveles adecuados de IgA promueven la colonización de microbiota sana, disminuye la disbiosis y los marcadores de inflamación como Proteína C reactiva (PCR), citocinas proinflamatorias (TNF-a, IL-1, IL-6), resistencia a la insulina y mejora la relación F/B. En cambio, si no se resuelve la descrita respuesta dañina, se puede incrementar el riesgo de aterosclerosis. (Leocádio et al., 2020).

Diabetes tipo 2 (DT-2) es una enfermedad metabólica, con etiología multifactorial y dentro de las principales alteraciones predisponentes está la intolerancia a la glucosa, la inflamación y la disbiosis intestinal con marcada perturbación de los microorganismos involucrados (Que et al., 2021). Los pacientes presentan una respuesta celular (linfocitos Th17) del tipo autoinmune y son susceptibles a infecciones por la generación de levaduras provocada por *Candida guilliermondii* (Zhou et al., 2021). Otras investigaciones han propuesto relacionar la obesidad y resistencia a la insulina con el funcionamiento hepático y el gasto energético, como un enfoque de fisiopatología integrativa (Roden y Shulman, 2019).

Que et al. (2021), determinaron la diversidad de la microbiota y su participación en la DT-2 a través de un estudio de meta análisis aplicando técnicas estadísticas computacionales, bastante complejas. El grupo de estudio revisado lo formaron 1143 pacientes con DT-2, provenientes de 7 diferentes equipos de investigación, quienes aceptaron participar con sus datos (tres grupos de China y uno de: Colombia, Pakistán, México y Nigeria). Para identificar la composición de la microbiota utilizaron PCR en tiempo real y secuenciaron 16S rRNA específicos. Observaron diferencias significativas entre los sujetos con DT-2 y controles sanos ($p < 0.001$). Registraron una tendencia de aumento, en los pacientes, de *Fermicutes* (familia *Veillonellaceae*) y *Actinobacterias* y una disminución de *Bacteroidetes* (clase *Bacteroidia*), observándose una relación F/B a favor de *Fermicutes*. Encontraron 24 géneros de microorganismos muy diversos asociados a DT-2 siendo alguno de ellos potencialmente deletéreos y otros, benéficos. En los diferentes grupos de sujetos estudiados notaron que la microbiota se agrupó en forma diferente y que estos hallazgos pueden utilizarse con fines diagnósticos. El grupo de investigadores proponen además que mediante el manejo adecuado de probióticos

se puede prevenir la DT-2 y para lograr esto, elaboraron graficas orientativas de compatibilidad entre las diversas variedades de microbiota.

En las **enfermedades autoinmunes**, como se sabe, la respuesta inmunológica está erróneamente dirigida hacia los componentes propios del individuo. La respuesta involucrada incluye linfocitos de inmunidad innata-3, y de inmunidad adquirida con la participación de la respuesta humoral (auto-anticuerpos) y celular (Valle-Noguera et al., 2021), junto con la disbiosis en la microbiota intestinal. En esta situación está excesivamente activado el eje cortico-límbico-hipotálamo-hipófisis-adrenal y el sistema nervioso autónomo simpático y disminuido el parasimpático. Además, se produce un aumento en la síntesis de citocinas proinflamatorias, según el grado de respuesta, cursando con inflamación de bajo grado, aumento de proteína C reactiva de alta sensibilidad y presencia de proteínas citruniladas en algunas de las enfermedades autoinmunes. (Schinocca et al., 2021; Xu et al., 2022). También se ha propuesto utilizar componentes recombinantes en la microbiota para regular la respuesta inmunológica (Marietta et al., 2020; De Luca y Shoenfeld, 2019). Evidencias clínicas han señalado mejorías luego de manipulaciones de la microbiota, registrándose disminución de citocinas proinflamatorias, aumento de IL-10 y linfocitos Treg, junto con alivio de los síntomas.

La **artritis autoinmune** (AR) es una enfermedad que se manifiesta inicialmente por alteraciones en las uniones sinoviales de las articulaciones, acompañadas de un proceso inflamatorio con la participación de la respuesta inmunológica adquirida. Se ha atribuido la alteración del complejo intestino-microbiota como uno de los factores causantes del desarrollo de la AR. (Vaahtovuoto et al., 2008; De Luca y Shoenfeld, 2019). Contribuyen al proceso inflamatorio *in situ* la síntesis de citocinas, proteína C reactiva y anticuerpos anti proteínas citruniladas que son altamente específicas para AR. Es muy importante, el adecuado equilibrio del eje IL-23/IL-17 como un protector regulador, porque si se desregula la síntesis y liberación de IL-23, se incrementa y perpetúa la respuesta autoinmune (Schinocca et al., 2021; Henao-Pérez et al., 2021). En la AR la microbiota tiene un papel muy activo, así estos enfermos al ser tratados con Metotrexate, MTX (un antineoplásico que es un antimetabolito del ácido fólico) su microbiota interactúa con el MTX, colaborando en reparar el daño colateral causado por el medicamento, pero no resuelve la AR (Zhang y Chu, 2021)

En una revisión elaborada por Henao-Pérez y colaboradores sobre pacientes con AR se registró alterada su respuesta al estrés, con compromiso del sistema inmunológico y del sistema nervioso simpático con perturbación del eje Hipotálamo-hipófisis-adrenal y exacerbada respuesta inflamatoria. (Henao-Pérez et al., 2021). En el tejido sinovial de las articulaciones se encuentran aumentadas las fibras nerviosas simpáticas de acción proinflamatoria, favoreciendo la inflamación local. Se registra la presencia de proteínas citruniladas junto con perturbaciones del ciclo circadiano a lo largo de las 24 hs. realizaron estudios para modificar la microbiota mediante la sustitución de heces, con *Lactobacillus casei*, y reportaron disminución de las citocinas proinflamatorias, aumento de la IL-10 y hubo mejoraría de los síntomas. Este enfoque de investigaciones permite revisar las

alteraciones fisiológicas en los enfermos con AR en forma integrada, como lo estudia la Psiconeuroinmunoendocrinología.

Tiroiditis de Hashimoto (TH). Es la enfermedad autoinmune más frecuente a nivel mundial, su etiología es multifactorial y se pueden detectar autoanticuerpos marcadores típicos contra la peroxidasa tiroidea y la tiroglobulina pues la anómala respuesta inmunológica innata y adquirida participan activamente en el proceso. El tratamiento consiste en reemplazo hormonal por vía oral con L-tiroxina (levotiroxina). La disbiosis causa inflamación que daña la morfología y disminuye el funcionamiento de la tiroides. Las bacterias encontradas en la microbiota son de géneros y especies muy variadas, dependiendo ello de la región o país en donde se realizó cada estudio (Cayres et al., 2021). En este contexto, el grupo de Cayres en Brasil estudiaron muestras de heces fecales de 40 enfermos con TH y de 53 controles sanos, y registraron aumentos de las bacterias del género *Bacteroides* y disminuidas las *Bifidobacterium*, comparadas con el grupo control. También estudiaron el reemplazo hormonal, observando que los enfermos tratados con L-tiroxina mostraron menor ($p=0.02$) cantidad de *Lactobacillus* (*Phylum Firmicutes*), microorganismos que proliferan más activamente en el grupo de pacientes sin reemplazo hormonal. Además, registraron elevados valores para zonulina (proteína que modula la permeabilidad en las uniones entre células epiteliales del intestino) hallazgo que se correlaciona con la severidad de la TH.

Intestino. La Enfermedad Inflamatoria del Intestino, EII (inglés, *bowel inflammatory disease*, IBD) incluye dos padecimientos: la Colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn. Al estudiar el genoma de estos pacientes se concluyó que ambas enfermedades comparten mecanismos fisiológicos, patogenia y algunos *loci* con otras enfermedades inflamatorias. Ambas afectan al sistema gastrointestinal, pero principalmente a la región del íleon en el intestino delgado y al colon, con aumento de permeabilidad intestinal e inflamación, causando alternadamente diarrea y estreñimiento. Tal condición conduce a pérdida de nutrientes, debilidad funcional y mala calidad de vida. Las estrategias de tratamiento van dirigidas a equilibrar y apagar la respuesta inflamatoria (Barnig et al., 2019; Jostins et al., 2012).

La etiología de la EII es multifactorial, donde se exacerba la respuesta innata (aumento de marcadores como ILC3) y la adquirida, la respuesta inflamatoria no se logra equilibrar y apagar normalmente. Los linfocitos B también pueden participar y se transforman en células plasmáticas, sintetizando y liberando anticuerpos hacia los diferentes antígenos (alimentos, medicinas, etc.) y contra moléculas propias del huésped (Barnig et al., 2019; Zhou et al., 2021; Xu et al., 2022).

La microbiota en la EII genera una disbiosis “*in situ*”, y las especies predominantes detectadas pertenecen al *Phylum Firmicutes* con diferentes especies (lactobacilos) que colonizan además del tracto digestivo, la cavidad oral y en las mujeres, el tracto genital (Dempsey y Corr, 2022). Los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* disminuyen la progresión de enfermedades autoinmunes, aunque otros estudios han señalado una relación causal, esto es, a mayor proporción de *Bifidobacterium*, se tiene más riesgo de potenciar el fenómeno autoinmune (Xu et al., 2022).

Ciertos compuestos que se pueden ingerir, como los probióticos y prebióticos se les atribuye un beneficio terapéutico “*in situ*”, aunque aún están por legislarse en forma estricta para que realmente proporcionen seguridad en su uso y el cuidado de la salud. Para reponer la flora benéfica, en la EII se ha implementado el trasplante de heces fecales. Esta estrategia ha resultado efectiva en algunos experimentos en modelos murinos. Sin embargo, en humanos no se han obtenido suficientes resultados y se espera tener más datos al respecto antes de arribar a conclusiones más precisas sobre su efecto beneficioso (Dempsey y Corr, 2022; De Luca y Shoenfeld, 2019).

La microbiota elabora ácidos grasos de cadena corta como el acético, propiónico y butírico. Este último al acoplarse a su receptor de proteínas G (GPR109A9) neutraliza la respuesta inflamatoria al inhibir el factor de transcripción NF-κB, Factor nuclear kappa Beta (*Nuclear Factor kappa B*) y también evita la activación de los “inflamomas” (complejo de enzimas intracelulares no limitado por membrana), involucradas en el inicio de la respuesta inflamatoria. Además, la interacción ligando-receptor también facilita la síntesis de IgA local, aumentando la defensa de la barrera intestinal (Zhou et al., 2021). El triptófano, aminoácido esencial de la dieta, ayuda a regular la respuesta inflamatoria por la vía de la Quinurenina (ácido antranílico, ácido quinurénico) y por la vía del indol con la participación de microbiota se sintetizan la triptamina, ácido indol 3 acético, indol 3 aldheído, que al unirse a sus receptores aril- hidrocarburos estimulan la producción de linfocitos Treg y la síntesis de moléculas antiinflamatorias como la IL-10 (Taleb, 2019; Butler y Gibbs, 2020).

Sistema nervioso central (SNC). En la interrelación intestino-microbiota y respuesta inmunológica, también participan el SNC, el Sistema Nervioso Entérico (SNE), el sistema nervioso autónomo (SN Simpático y SN Parasimpático). El SNE semeja al SNC y responde mediante la síntesis de neurotransmisores para modular su respuesta. El intestino recibe inervación extrínseca por nervios del simpático. Estos filetes se localizan en el epitelio y la lámina propia, su vez el sistema parasimpático capta las señales enviadas por las citocinas proinflamatorias en el sitio, para que el nervio vago envíe las señales al cerebro y regule la respuesta inflamatoria periférica. El bazo a su vez tiene una función primordial al sintetizar acetil colina y mantener el nervio esplénico intacto (Di Giovangiulio et al., 2015). El cerebro y otras áreas del SNC ejercen una estricta vigilancia inmunológica y sus componentes anatómicos/fisiológicos tienen un papel importante para lograrla, así los astrocitos vigilan manteniendo indemne las “uniones estrechas” entre las células endoteliales a nivel de la barrera hemato-encefálica (BHE), (Sweeney et al., 2018; Abbott et al., 2006). En condiciones de salud, la BHE es una estructura dinámica, en tanto que en estados de enfermedad puede resistir el paso de sustancias inflamatorias y después recuperarse, pero en situaciones de agresión crónica, el daño ocasiona progresiva neurodegeneración (Eynard, 2021; Horng et al., 2017). Durante la etapa crónica de un proceso inflamatorio, el interferón gamma (IFN-γ) induce en la microglía síntesis del TNF-α que junto con la separación y fragilidad de las células endoteliales, da inicio a la permeabilidad alterada endotelial-tisular, favoreciendo la entrada a moléculas y microorganismos que dañan al cerebro. (Mou et al., 2022; Sweeney et al., 2018; Abbott et al., 2006).

En las enfermedades de Alzheimer (EA), Esclerosis múltiple (EM) y enfermedad de Parkinson (EP) se ha comunicado que la microflora intestinal juega un papel en estos procesos, como ser la generación de respuestas inflamatorias autoinmunes y favoreciendo el proceso de envejecimiento (Janakiraman y Krishnamoorthy, 2018; Takewaki et al., 2020; Mou et al., 2022).

La **enfermedad de Alzheimer** es una condición neurodegenerativa, progresiva, crónica e irreversible, acompañada por la presencia de placas de beta amiloide en la corteza cerebral y las proteínas Tau fosforiladas que forman intrincadas marañas, localizadas en los lóbulos del cerebro. Las investigaciones realizadas indican que la formación del β -Amiloide y proteínas Tau, comienzan a sintetizarse entre 10 a 20 años antes de las evidencias de demencia (Zhang et al., 2022).

En la EA se encontraron aumentados los *Bacteroidetes* y reducidos los *Fermicutes* y *Actinobacteria*, comparados con individuos sanos, estableciéndose correlaciones entre la microbiota y los marcadores Amiloide β 42/Amiloide, β 40 y proteína Tau en líquido cefalorraquídeo, que son marcadores asociados al avance de Alzheimer, e identificados en sujetos que son candidatos para desarrollar EA y que aún no presentan demencia (Janakiraman y Krishnamoorthy, 2018). En estudios realizados con ratones “salvajes” (no singénicos), se le trasplantó a su intestino materia fecal de enfermos con Alzheimer, notándose que los ratones manifestaron un parcial deterioro cognitivo respecto a sus controles. Estos hallazgos indicarían que la materia fecal produce y contiene microorganismos que, a través de éstos, induce generación de moléculas capaces quizás de modular la cognición. (Zhang et al., 2022).

En la **Esclerosis múltiple** se produce inflamación crónica y desmielinización del SNC. En dos investigaciones independientes, en las heces de enfermos se encontraron aumentadas las bacterias del género *Akkermansia* además de otros microorganismos, pero no así en el grupo control. Al transferir esta microbiota a ratones con tendencia a enfermar de encefalitis autoinmune, se manifestó más rápidamente la EM (Berer et al., 2017; Cox et al., 2021). La EM clínicamente se inicia con alternancia de fases de remisiones-recuperaciones y avanza a la fase secundaria-progresiva. Takewaki y colaboradores estudiaron las heces de los enfermos en las dos fases y no hallaron diferencias en la microbiota entre los grupos de enfermos, pero sí en los sujetos del grupo control. Sin embargo, al medir niveles de ácidos grasos propiónico y butírico los observaron disminuidos en el primer grupo y en la fase secundaria encontraron una excesiva oxidación del DNA en el intestino lo que altera su microambiente mientras avanza la enfermedad. En un estudio efectuado en pacientes con EM (fenotipo en etapa de recaídas-remisiones) demostraron que la respuesta estaba asociada negativamente a la presencia de microorganismos del género *Prevotella*, es decir si los microorganismos disminuyen se exagera la enfermedad, por lo tanto, éstos tienen un efecto benéfico para los enfermos (Zhang et al., 2022). En este contexto, Zhang y su grupo, reportan los hallazgos obtenidos con los trasplantes de heces provenientes de enfermos y al transferirlas en ratones susceptibles de encefalitis, se observó un incremento de la respuesta autoinmune; por otro lado, al experimentar con trasplantes fecales

provenientes de personas sanas y transferirlos a enfermos con EM, ayudaron a reducir los síntomas de la EM.

La **Enfermedad de Parkinson** es un proceso neurodegenerativo progresivo, con pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra asentadas en el cerebro medio, que sería la principal responsable de los desórdenes motores. La neurodegeneración se relaciona con la detección de los denominados “cuerpos de Lewis”, que son inclusiones proteicas localizadas en el citoplasma neuronal con acúmulos α -sinucleína. Se ha propuesto que el inicio de la enfermedad ocurriría en el intestino, en el sistema nervioso entérico y plexos del nervio vago, en donde se produciría un plegamiento anómalo de la α - sinucleína, fenómeno que después también se genera en el soma de neuronas cerebrales (Janakiraman y Krishnamoorthy, 2018). Magistrelli et al. (2019), demostraron “in vitro” el efecto de los probióticos en monocitos de sangre periférica de enfermos con Parkinson. Para ello, estimularon los monocitos con *Lactobacillus salivarium* y *L acidophilus* para después medir la producción de citocinas. Las muestras adicionadas con probióticos sintetizaron citocinas anti-inflamatorias como IL-4 e IL-10 y disminuyeron significativamente la síntesis y liberación de los deletéreos radicales de estrés oxidativo en tanto que las muestras sin probióticos aumentaron la liberación de citocinas proinflamatorias

Discusión

Cada individuo y su microbiota se encuentran en equilibrio-ecosistema dinámico (Montiel-Castro et al., 2013). Sin embargo, factores externos e internos pueden alterar ese equilibrio y causar enfermedades crónicas y autoinmunes (Bottasso, 2022). La respuesta ante estos factores se inicia con la respuesta inmune (innata y adquirida), acompañada de la síntesis de citocinas pro inflamatorias (IFN- γ) y después TNF- α) que debilitan las moléculas de las uniones estrechas entre las células endoteliales. Se induce de este modo permeabilidad no selectiva hacia el intestino, cerebro y otros órganos, facilitando la entrada de microorganismos, antígenos y fármacos que pueden provocar la síntesis de metabolitos tóxicos como son: amiloides bacterianos, lipopolisacáridos de bacterias Gram-, neurotransmisores y diversos componentes tóxicos, que llegan a los órganos blanco a través de la circulación sanguínea y neural (neurotransmisores y el nervio vago). Así, se alteraría la comunicación entre el intestino-microbiota-cerebro-tiroides-articulaciones, etc., poniendo en evidencia los diferentes ejes de respuesta dependiendo del órgano involucrado (Barnig et al., 2019; Zhou et al., 2021; Di Giovangiulio et al., 2015). Las evidencias experimentales que sostienen la existencia de dichos ejes son: a) Las disbiosis, que se manifiestan en las diferentes patologías que se han discutido en este artículo y la afectación en el órgano blanco, b) La detección de componentes y moléculas tóxicas que no estaban presentes en células y tejidos afectados y síntesis de nuevos neurotransmisores, c) El cambio de microbiota y el trasplante de heces, en animales y humanos. Estas tres evidencias

comprueban la participación de la microbiota en cada enfermedad que se ha analizado (Zhang et al., 2022; Cayres et al., 2021; Mou et al., 2022; Marietta et al., 2020). Faltan sin embargo nuevas investigaciones para conocer más a fondo y a nivel funcional-molecular, los mecanismos involucrados en la participación de la microbiota en estas enfermedades. Ello, porque el equilibrio en ecosistemas dinámicos es complejo y puede requerir tan solo de concentraciones nanomolares de citocinas, neuropéptidos o sustancias tóxicas, para perder y/o recuperar, el equilibrio inicial. Quizás una forma preventiva de evitar las enfermedades autoinmunes que se han analizado sería limitar y resolver, en lo posible, las respuestas inflamatorias constantes, reforzar la microbiota y educar al público respecto a la importancia de practicar hábitos de vida saludables, incluyendo los aspectos psicológicos y sociales, enfocados de una forma integral (Castés, 2021).

Conclusiones

El equilibrio en la relación Huésped-intestino-microbiota es multifactorial y dinámico, ya que participan una variedad de supresión unida a tolerancia por parte de todos sus componentes, pues forman un ecosistema dinámico.

-La desregulación de la microbiota ha sido demostrada en muchas enfermedades, así como, la diversidad de los microorganismos identificados, enfocados por ahora en el estudio de bacterias y de algunos virus.

-La generación de una respuesta inflamatoria crónica favorece el aumento de la permeabilidad de las diversas barreras en el intestino, cerebro y órganos iniciándose una comunicación anómala entre los sitios tisulares próximos y/o distantes, permitiendo un estado de inflamación que puede llegar a ser crónico o de “bajo grado”, siendo el inicio de las enfermedades crónicas y acelerando el envejecimiento.

-Los resultados analizados remarcan la importancia de la actividad conexas de ejes metabólicos entre el intestino-microbiota y los demás órganos de cuerpo. Realmente, son parte del complejo y dinámico entrelazamiento de los sistemas que trabajan en homeostasis y en alostasis, en los organismos vivos, según lo estudia la Psiconeuroinmunoendocrinología (PNIE/PINE) en condiciones de salud y enfermedad.

Bibliografía

Abbott, N. J., Rönnbäck, L., y Hansson, E. (2006). Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nature reviews. Neuroscience*, 7(1), 41–53. <https://doi.org/10.1038/nrn1824>.

Barnig, C., Bezema, T., Calder, P. C., Charloux, A., Frossard, N., Garssen, J., Haworth, O., Dilevskaya, K., Levi-Schaffer, F., Lonsdorfer, E., Wauben, M., Kraneveld, A. D., y Te Velde, A. A. (2019). Activation of Resolution Pathways to Prevent and Fight Chronic Inflammation: Lessons From

- Asthma and Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in immunology*, 10, 1699. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01699>.
- Berer, K., Gerdes, L. A., Cekanaviciute, E., Jia, X., Xiao, L., Xia, Z., Liu, C., Klotz, L., Stauffer, U., Baranzini, S. E., Kümpfel, T., Hohlfeld, R., Krishnamoorthy, G., y Wekerle, H. (2017). Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(40), 10719–10724. <https://doi.org/10.1073/pnas.1711233114>
- Bottasso, O. (2022). La inflamación en el siglo XXI, desde los conceptos clásicos a una visión más extendida. *Pinelatioamericana*, 2(2), 116-124. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/38192>.
- Butler, T. D., y Gibbs, J. E. (2020). Circadian Host-Microbiome Interactions in Immunity. *Frontiers in immunology*, 11, 1783. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01783>.
- Castés, M. (2022). Programa de inmunoalfabetización basado en la psiconeuroinmunología, durante la pandemia del SARS-CoV-2. *Pinelatioamericana*, 2(1), 17-26. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/37220>.
- Cayres, L., de Salis, L., Rodrigues, G., Lengert, A., Biondi, A., Sargentini, L., Brisotti, J. L., Gomes, E., y de Oliveira, G. (2021). Detection of Alterations in the Gut Microbiota and Intestinal Permeability in Patients With Hashimoto Thyroiditis. *Frontiers in immunology*, 12, 579140. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.579140>
- Cristofori, F., Dargenio, V. N., Dargenio, C., Miniello, V. L., Barone, M., y Francavilla, R. (2021). Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of Probiotics in Gut Inflammation: A Door to the Body. *Frontiers in immunology*, 12, 578386. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.578386>
- Coquant, G., Grill, J. P., y Seksik, P. (2020). Impact of N-Acyl-Homoserine Lactones, Quorum Sensing Molecules, on Gut Immunity. *Frontiers in immunology*, 11, 1827. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01827>.
- Cox, L. M., Maghzi, A. H., Liu, S., Tankou, S. K., Dhang, F. H., Willocq, V., Song, A., Wasén, C., Tauhid, S., Chu, R., Anderson, M. C., De Jager, P. L., Polgar-Turcsanyi, M., Healy, B. C., Glanz, B. I., Bakshi, R., Chitnis, T., y Weiner, H. L. (2021). Gut Microbiome in Progressive Multiple Sclerosis. *Annals of neurology*, 89(6), 1195–1211. <https://doi.org/10.1002/ana.26084>.
- Cussotto, S., Delgado, I., Anesi, A., Dexpert, S., Aubert, A., Beau, C., Forestier, D., Ledaguenel, P., Magne, E., Mattivi, F., y Capuron, L. (2020). Tryptophan Metabolic Pathways Are Altered in Obesity and Are Associated With Systemic Inflammation. *Frontiers in immunology*, 11, 557. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00557>.
- De Luca, F., y Shoenfeld, Y. (2019). The microbiome in autoimmune diseases. *Clinical and experimental immunology*, 195(1), 74–85. <https://doi.org/10.1111/cei.13158>.
- de Oliveira, G. L. V., Cardoso, C. R. V., Taneja, V. y Fasano, A. (2021) Editorial: Intestinal dysbiosis in inflammatory diseases. *Front. Immunol.* 12:727485. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.727485>
- Dempsey, E., y Corr, S. C. (2022). Lactobacillus spp. for Gastrointestinal Health: Current and Future Perspectives. *Frontiers in immunology*, 13, 840245. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.840245>
- Di Giovangiulio, M., Verheijden, S., Bosmans, G., Stakenborg, N., Boeckxstaens, G. E., y Matteoli, G. (2015). The Neuromodulation of the Intestinal Immune System and Its Relevance in Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in immunology*, 6, 590. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00590>.
- Eynard, A. R., (2021). Inflamación de “bajo grado” en el Sistema Nervioso y estrés crónico: aspectos celulares y moleculares básicos en su fisiopatología. *Pinelatioamericana* 1(1), 3-11. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/35444>.

- Henao-Pérez, J., López-Medina, D. C., Henao-Pérez, M., Castro-Rodríguez, V. C. y Castrillon-Aristizábal, M. (2021). Psiconeuroinmunoendocrinología de la respuesta al estrés, el ciclo circadiano y la microbiota en la artritis reumatoide. *Rev. Colomb. Psiquiat.* <https://doi.org/10.1016/j.rep.2021.10.003>.
- Hornig, S., Therattil, A., Moyon, S., Gordon, A., Kim, K., Argaw, A. T., Hara, Y., Mariani, J. N., Sawai, S., Flodby, P., Crandall, E. D., Borok, Z., Sofroniew, M. V., Chapouly, C., y John, G. R. (2017). Astrocytic tight junctions control inflammatory CNS lesion pathogenesis. *The Journal of clinical investigation*, 127(8), 3136–3151. <https://doi.org/10.1172/JCI91301>.
- Janakiraman, M., y Krishnamoorthy, G. (2018). Emerging Role of Diet and Microbiota Interactions in Neuroinflammation. *Frontiers in immunology*, 9, 2067. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02067>.
- Jostins, L., Ripke, S., Weersma, R. K., Duerr, R. H., McGovern, D. P., Hui, K. Y., Lee, J. C., Schumm, L. P., Sharma, Y., Anderson, C. A., Essers, J., Mitrovic, M., Ning, K., Cleynen, I., Theatre, E., Spain, S. L., Raychaudhuri, S., Goyette, P., Wei, Z., Abraham, C., ... Cho, J. H. (2012). Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 491(7422), 119–124. <https://doi.org/10.1038/nature11582>.
- Leocádio, P., Oriá, R. B., Crespo-Lopez, M. E., y Alvarez-Leite, J. I. (2020). Obesity: More Than an Inflammatory, an Infectious Disease?. *Frontiers in immunology*, 10, 3092. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03092>.
- Magistrelli, L., Amoruso, A., Mogna, L., Graziano, T., Cantello, R., Pane, M., y Comi, C. (2019). Probiotics May Have Beneficial Effects in Parkinson's Disease: *In vitro* Evidence. *Frontiers in immunology*, 10, 969. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00969>.
- Marietta, E., Mangalam, A. K., Taneja, V., y Murray, J. A. (2020). Intestinal Dysbiosis in, and Enteral Bacterial Therapies for, Systemic Autoimmune Diseases. *Frontiers in immunology*, 11, 573079. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.573079>.
- Montiel-Castro, A. J., González-Cervantes, R. M., Bravo-Ruiseco, G., y Pacheco-López, G. (2013). The microbiota-gut-brain axis: neurobehavioral correlates, health and sociality. *Frontiers in integrative neuroscience*, 7, 70. <https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00070>.
- Mou, Y., Du, Y., Zhou, L., Yue, J., Hu, X., Liu, Y., Chen, S., Lin, X., Zhang, G., Xiao, H., y Dong, B. (2022). Gut Microbiota Interact With the Brain Through Systemic Chronic Inflammation: Implications on Neuroinflammation, Neurodegeneration, and Aging. *Frontiers in immunology*, 13, 796288. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.796288>.
- Pérez Torres, A. (2016). Arquitectura del sistema inmunológico en L. Pavón Romero, M. C. Jiménez Martínez y M. E. Garcés Alvarez (Ed). *Inmunología molecular, celular y traslacional*. (1ª ed., pp. 61-65) Wolters Kluwer.
- Que, Y., Cao, M., He, J., Zhang, Q., Chen, Q., Yan, C., Lin, A., Yang, L., Wu, Z., Zhu, D., Chen, F., Chen, Z., Xiao, C., Hou, K., y Zhang, B. (2021). Gut Bacterial Characteristics of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and the Application Potential. *Frontiers in immunology*, 12, 722206. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.722206>.
- Roden, M., y Shulman, G. I. (2019). The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature*, 576(7785), 51–60. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1797-8>.
- Schinocca, C., Rizzo, C., Fasano, S., Grasso, G., La Barbera, L., Ciccia, F., y Guggino, G. (2021). Role of the IL-23/IL-17 Pathway in Rheumatic Diseases: An Overview. *Frontiers in immunology*, 12, 637829. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.637829>.
- Sweeney, M. D., Sagare, A. P., y Zlokovic, B. V. (2018). Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Nature reviews. Neurology*, 14(3), 133–150. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.188>

Takewaki, D., Suda, W., Sato, W., Takayasu, L., Kumar, N., Kimura, K., Kaga, N., Mizuno, T., Miyake, S., Hattori, M., y Yamamura, T. (2020). Alterations of the gut ecological and functional microenvironment in different stages of multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(36), 22402–22412. <https://doi.org/10.1073/pnas.2011703117>.

Taleb S. (2019). Tryptophan Dietary Impacts Gut Barrier and Metabolic Diseases. *Frontiers in immunology*, 10, 2113. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02113>.

Vahtovuori, J., Munukka, E., Korkeamäki, M., Luukkainen, R., y Toivanen, P. (2008). Fecal microbiota in early rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 35(8), 1500–1505.

Valle-Noguera, A., Ochoa-Ramos, A., Gomez-Sánchez, M. J., y Cruz-Adalia, A. (2021). Type 3 Innate Lymphoid Cells as Regulators of the Host-Pathogen Interaction. *Frontiers in immunology*, 12, 748851. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.748851>

Winer, S., Paltser, G., Chan, Y., Tsui, H., Engleman, E., Winer, D., y Dosch, H. M. (2009). Obesity predisposes to Th17 bias. *European journal of immunology*, 39(9), 2629–2635. <https://doi.org/10.1002/eji.200838893>.

Xu, Q., Ni, J. J., Han, B. X., Yan, S. S., Wei, X. T., Feng, G. J., Zhang, H., Zhang, L., Li, B., y Pei, Y. F. (2022). Causal Relationship Between Gut Microbiota and Autoimmune Diseases: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Frontiers in immunology*, 12, 746998. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.746998>

Zhang, L., y Chu, C. Q. (2021). Gut Microbiota-Medication Interaction in Rheumatic Diseases. *Frontiers in immunology*, 12, 796865. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.796865>

Zhang, H., Chen, Y., Wang, Z., Xie, G., Liu, M., Yuan, B., Chai, H., Wang, W., y Cheng, P. (2022). Implications of gut microbiota in neurodegenerative diseases. *Front. Immunol.* 13:785644 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.785644>.

Zhou, H., Wang, L., y Liu, F. (2021). Immunological Impact of Intestinal T Cells on Metabolic Diseases. *Frontiers in immunology*, 12, 639902. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.639902>

Agradecimientos:

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

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente de la autora.

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:

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

Contribución de los autores:

La autora se hace públicamente responsable del contenido del presente y aprueba su versión final.