

CÓMO LOS MICROBIOS INFLUYEN EN NUESTRA SALUD MENTAL

GABRIELA PÉREZ

Nuestro microbioma intestinal se ha relacionado con enfermedades como el Parkinson y el Alzheimer.

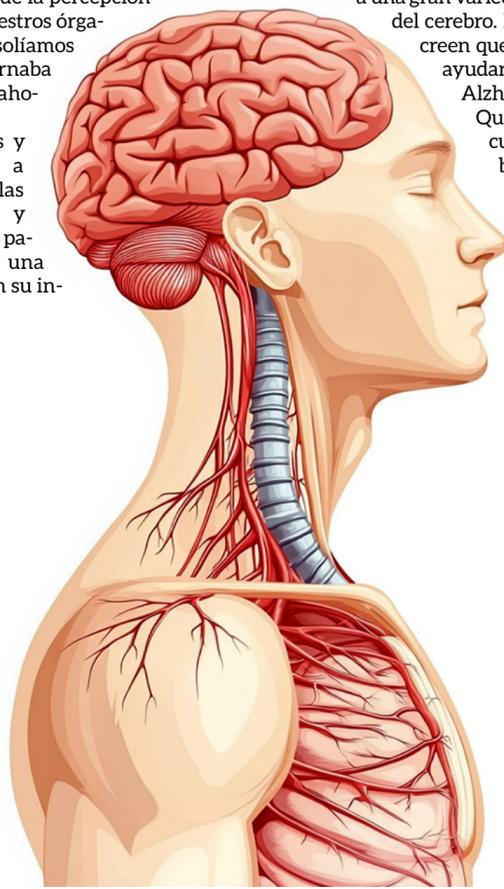
Sientes tensión en la boca del estómago cuando comienzas tu gran charla pública. Sientes mariposas mientras esperas los resultados de los exámenes. Un mentor le dice que confíe en sus instintos a la hora de tomar una decisión profesional. No es de extrañar que los pensadores antiguos vieran el intestino como el asiento de las emociones, o que un médico medieval incluso propusiera que la percepción y nuestra alma residían en nuestros órganos digestivos. En la historia solíamos pensar que el intestino lo gobernaba todo, lo cual parece divertido, ahora que volvemos a eso.

Los resultados de pacientes y modelos animales implican a los microbios intestinales en las enfermedades de Parkinson y Alzheimer. La mayoría de los pacientes de Parkinson tienen una firma microbiana distintiva en su in-

testino. Si se coloca este microbioma en un ratón con Parkinson, su condición se deteriora. Si se elimina el microbioma de los ratones con Alzheimer o esclerosis múltiple (EM), su enfermedad mejorará, esto sugiere que el microbioma participa en la enfermedad.

No se trata sólo de enfermedades. Los ratones sin bacterias intestinales están más ansiosos. Un estudio de 2011 convirtió a ratones tímidos en exploradores al intercambiar sus microbios intestinales con ratones valientes. Este experimento demuestra que el microbioma puede afectar a una gran variedad de funciones y actividades del cerebro. Los investigadores del estudio creen que tales investigaciones pueden ayudarnos a tratar a pacientes con Alzheimer y esclerosis múltiple.

Quizás no sea tan sorprendente cuando el intestino alberga 100 billones de bacterias, según estimaciones, alrededor de 10 veces el número de células del cuerpo humano y han evolucionado con nosotros.



Carretera intestino-cerebro

La evidencia inicial de que los microbios influyen en nuestro cerebro provino de estudios en animales. "Cuando se pasa de un ratón libre de gérmenes a uno colonizado, la química es un 70% diferente en el intestino pero también un 20% diferente en el cerebro", afirma Pieter Dorrestein, químico de la Universidad de California en San Diego, Estados Unidos. Las ideas heréticas se han vuelto comunes. "Si dijera hace 10 años que el Parkinson, el Alzheimer e incluso la obesidad están influenciados por microbios, recibiría miradas extrañas", dice, "pero los datos que se han acumulado, probablemente sean el mayor cambio en la medicina".

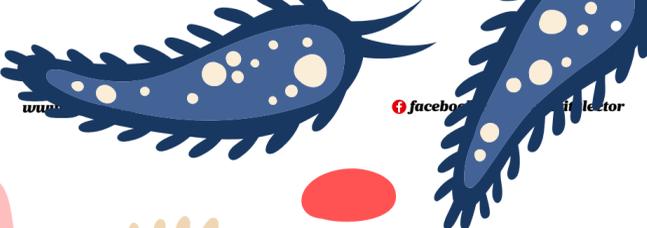
La forma en que los microbios intestinales ejercen tal influencia reside en tres conexiones principales entre el intestino y el cerebro. Primero, el intestino está repleto de nervios conectados al cerebro; en segundo lugar, entre el 70 y el 80 % de nuestras células inmunitarias se encuentran en el intestino y algunas viajan al cerebro; tercero, los microbios generan o controlan una gran cantidad de moléculas biológicamente activas, incluidas hormonas y neurotransmisores. Los tres caminos que van del intestino al cerebro también se cruzan entre sí.

Una característica importante del Parkinson es que los microbios que son antiinflamatorios están muy disminuidos.

Una clase de compuestos bioactivos son los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), compuestos que se producen cuando algunas bacterias fermentan la fibra en la parte inferior del colon. La fibra de frutas y verduras se convierte en moléculas cortas (de dos a cuatro carbonos de largo) como butirato, propionato y acetato. Se sabe que el butirato actúa como agente antiinflamatorio. Algunas bacterias Clostridium producen una gran cantidad de butirato y tienen una larga historia como probióticos.

El butirato interactúa con proteínas que controlan qué genes se activan en las células inmunitarias. Estos SCFA "son moléculas muy cortas, pero fundamentales para modular nuestro sistema inmunológico", dice Sergio Baranzini, neurocientífico de la Universidad de California en San Francisco, Estados Unidos. «Añadir butirato o propionato a la dieta o incluso a las células inmunitarias en un cultivo modula la acción de las células T», un tipo de glóbulo blanco entrenado para matar células sospechosas, reuniendo células T reguladoras, sus controladores.





Fundamentalmente, nuestra dieta influye en los compuestos microbianos. Los alimentos procesados se absorben con demasiada facilidad, por ejemplo, matando de hambre al microbioma. “Una dieta diversa y rica en fibras promueve una comunidad de bacterias más diversa y se producirán más ácidos grasos de cadena corta”, dice Baranzini. “Si sólo hay comida rápida, las bacterias de nuestro intestino tendrán poco que procesar y obtener estos ácidos grasos de cadena corta”.

Esto pone de relieve el papel de la dieta en las enfermedades cerebrales. Una característica importante del Parkinson es que los microbios antiinflamatorios, que crean ácidos grasos de cadena corta, están muy disminuidos. Un estudio reciente de 490 personas con Parkinson y 234 personas sanas identificó 85 especies de microorganismos intestinales relacionados con el Parkinson, algunos aumentados, otros disminuidos, con una reducción de los agentes antiinflamatorios.

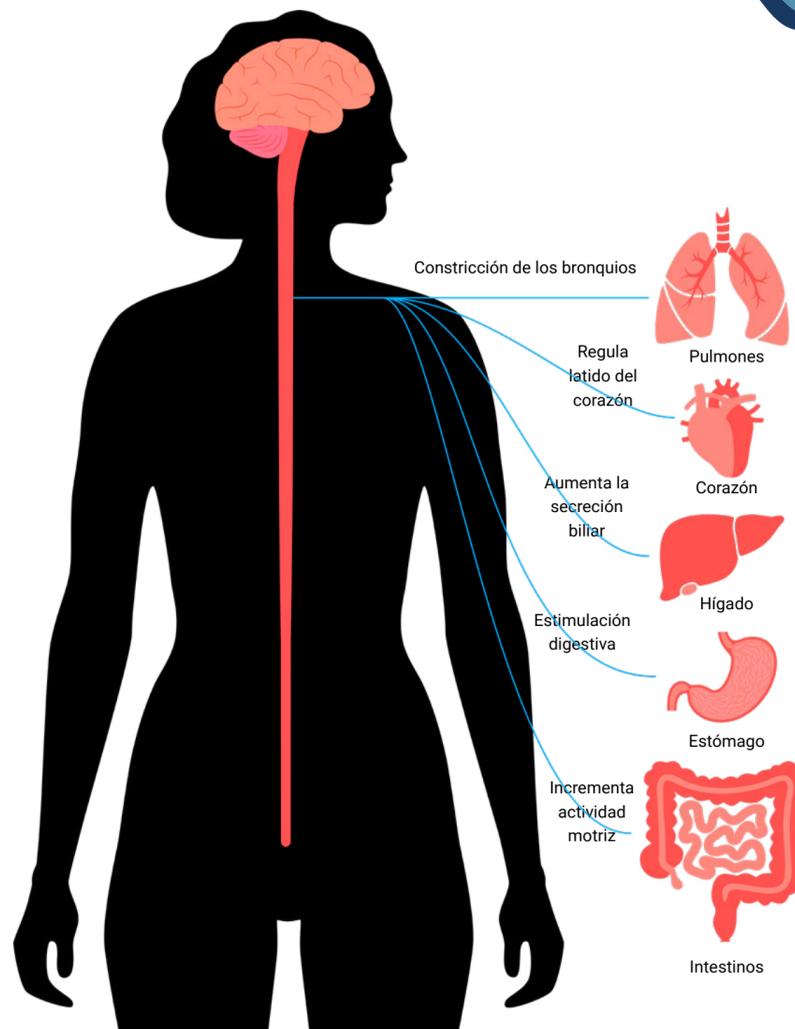
La conexión intestinal del Parkinson

El Parkinson es una enfermedad progresiva con síntomas de temblor, dificultad para caminar y rigidez, diagnosticada principalmente en personas de 60 años o más; hay una pérdida de neuronas dopaminérgicas y nudos anormales de alfa-sinucleína (cuerpos de Lewy) en el cerebro. Sin embargo, cada vez hay más pruebas de que el Parkinson puede aparecer en el intestino. Los pacientes frecuentemente experimentan síntomas intestinales, en particular estreñimiento, una década antes del diagnóstico. Un estudio detectó cuerpos de Lewy en el tracto gastrointestinal (GI) de pacientes hasta 20 años antes del diagnóstico.

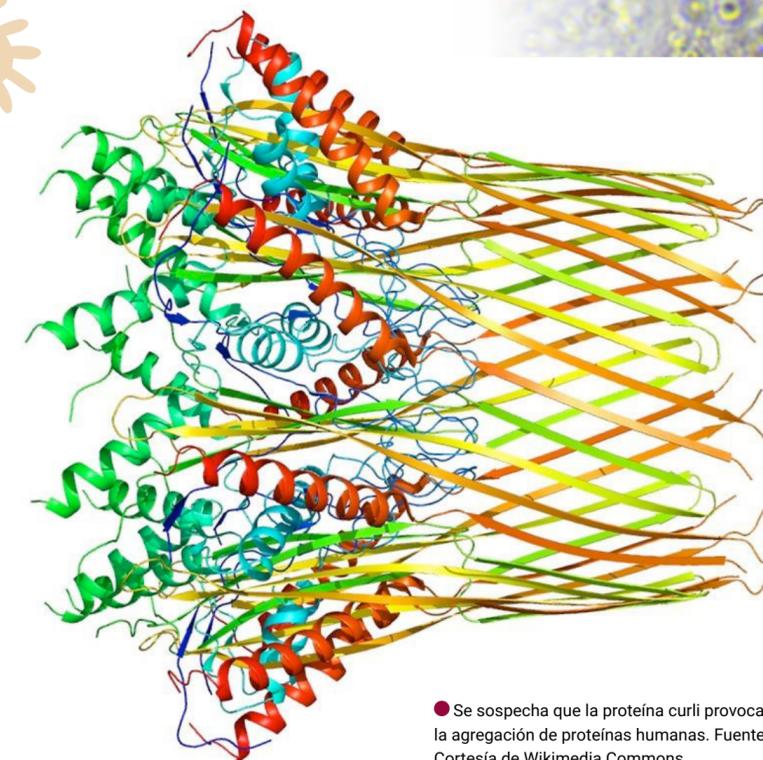
Nervio vago

El nervio vago conecta los intestinos con el cerebro. “El intestino tiene su propio sistema nervioso, al que a veces se hace referencia como el segundo cerebro, y tiene más nervios que toda la médula espinal”, dice John Cryan, farmacólogo de la University College Cork en Irlanda. Se plantea la hipótesis de que la alfa-sinucleína podría plegarse mal en el intestino o cerca de él y luego transmitirse a través del sistema nervioso al cerebro, de forma similar a las enfermedades priónicas de Creutzfeldt-Jacob y Alzheimer.

Curiosamente, en un estudio danés, aquellos a los que se les cortó quirúrgicamente el nervio vago tenían un menor riesgo de padecer Parkinson, tal vez porque esto sirve como ruta de tránsito para las proteínas mal plegadas que van del intestino al cerebro.



● El nervio vago podría ser la forma en que las proteínas mal plegadas viajan desde el intestino al cerebro



● Se sospecha que la proteína curli provoca la agregación de proteínas humanas. Fuente: Cortesía de Wikimedia Commons.

Los pacientes de Parkinson muestran alteraciones en su colección intestinal, siendo más probable la presencia de infección gástrica por *Helicobacter pylori*, una disminución de *Faecalibacterium* y más *Lactobacillus*. La filtración del intestino también podría influir. Una comunidad sana de microbios intestinales es diversa, suprime la inflamación y es menos probable que produzca mal plegamiento de la alfa-sinucleína, pero esto cambia con la edad. “A medida que envejecemos, el intestino se vuelve más permeable, las moléculas inflamatorias se filtran en el cuerpo para desencadenar la inflamación, y la alfa-sinucleína mal plegada en el intestino sube por el nervio vago hasta el cerebro.

Cómo comienza el plegamiento incorrecto es algo que ha intrigado al biólogo Paul Wilmes de la Universidad de Luxemburgo. Su investigación se ha centrado en microbios que podrían alterar la alfa-sinucleína y otros que podrían ayudar a introducirla en las neuronas intestinales.

Su laboratorio notó un enriquecimiento de bacterias en pacientes de Parkinson que se alimentan de la mucosidad que recubre nuestro intestino, incluidas *Akkermansia muciniphila* y *Bacteroides*.

Cambiar a los ratones a una dieta baja en fibra fomentó estas mismas bacterias. “Esto, a su vez, condujo a la búsqueda de alimento en la capa mucosa y a su adelgazamiento, lo que hizo que esos ratones se volvieran más susceptibles a las toxinas microbianas que pueden des-

encadenar el plegamiento incorrecto de las proteínas”, dice Wilmes. Sin embargo, los roedores que disfrutaban de alimentos ricos en fibra tenían comunidades más saludables de microbios consumidores de fibra que superaron a los herbívoros, mejorando la barrera de la pared intestinal y, además, produjeron más AGCC.

Wilmes y sus colegas luego se centraron en curli, una proteína pegajosa producida por especies de *E. coli* y *Salmonella*. Esta proteína pegajosa ayuda a estas enterobacterias a formar biopelículas, pero se sospecha que también agrupa proteínas humanas. Un grupo estadounidense informó en 2016 que las ratas expuestas a bacterias productoras de curli tenían más grupos de alfa-sinucleína mal plegada en las neuronas intestinales y cerebrales. Wilmes descubrió que una dieta baja en fibra en presencia de curli exacerbaba la enfermedad en un modelo de ratón de la enfermedad de Parkinson.

“Moléculas como curli, en combinación con la pérdida de la función de barrera, podrían desencadenar enfermedades”, afirma Wilmes. Ahora está trabajando con pacientes de Parkinson que primero se someten a una limpieza de colon y luego purgan aún más su microbioma restringiendo severamente la ingesta de calorías. El siguiente paso será someterlos a una dieta mediterránea, rica en fibras y aceites que alimentan a los microbios beneficiosos, en particular los que producen SCFA. Esto podría restaurar la protección de la mucosa intestinal y reducir la inflamación.

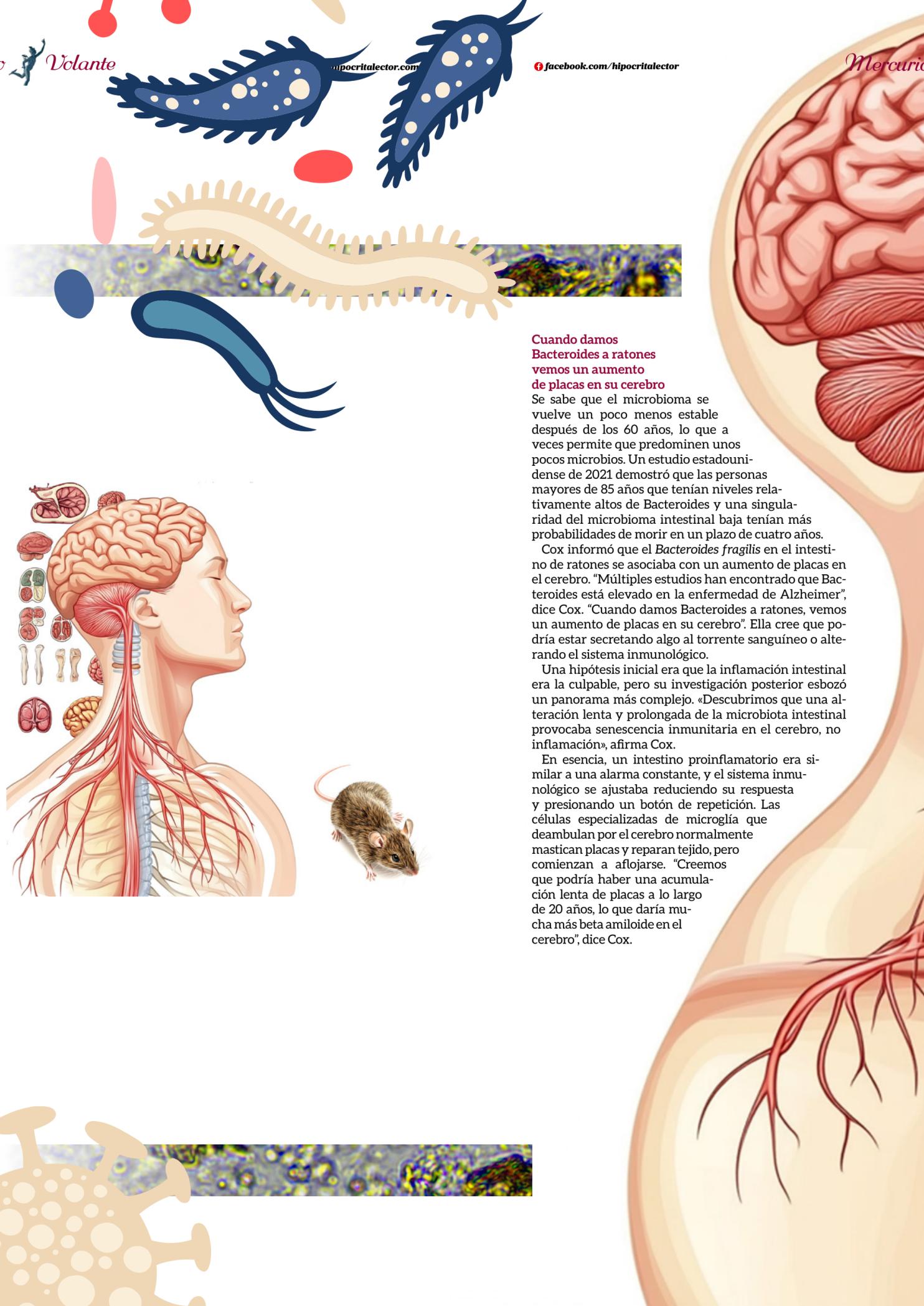
Más de una docena de estudios muestran que el microbioma de los pacientes de Parkinson es distinto. «Podemos saber con una precisión del 80 al 90 % si tienes Parkinson basándonos en tus heces», afirma Finlay. Desafortunadamente, sospecha que una vez que la proteína mal plegada está extinguiendo las células cerebrales, ya es demasiado tarde para detenerla. Una pregunta ahora es si es posible detectar un microbioma no saludable que pone a alguien en riesgo de padecer Parkinson o Alzheimer años antes de que aparezcan los síntomas, lo que provoca una intervención que detenga el progreso de la enfermedad.

Alzheimer y enfermedades intestinales

El Alzheimer se caracteriza por placas amiloides y ovillos de tau, que desencadenan la muerte celular y la contracción del cerebro. Los microbios también están en el punto de mira. En un estudio reciente, el deterioro de la memoria en personas con Alzheimer se transfirió a animales mediante trasplantes fecales. Las ratas jóvenes sufrieron síntomas cognitivos e inflamación sistémica e intestinal. Hubo una caída en algunas bacterias (Firmicutes) y un aumento en otras (Bacteroidetes), coincidiendo con lo observado en grupos de pacientes. Según los científicos del estudio, confirmó un papel causal de la microbiota intestinal en la enfermedad de Alzheimer.

Laura Cox, microbióloga de la Facultad de Medicina de Harvard en Massachusetts, EE. UU., quedó enganchada por un descubrimiento temprano en su carrera que conecta el microbioma, el metabolismo y el Alzheimer.

Mientras tanto, su colega Marissa Schafer, ahora en la Clínica Mayo en el estado estadounidense de Minnesota, descubrió que la restricción calórica podría prevenir las placas amiloides en ratones hembra de laboratorio. Juntos encontraron cambios profundos en los microbios intestinales durante el envejecimiento en ratones, relacionados con las placas.



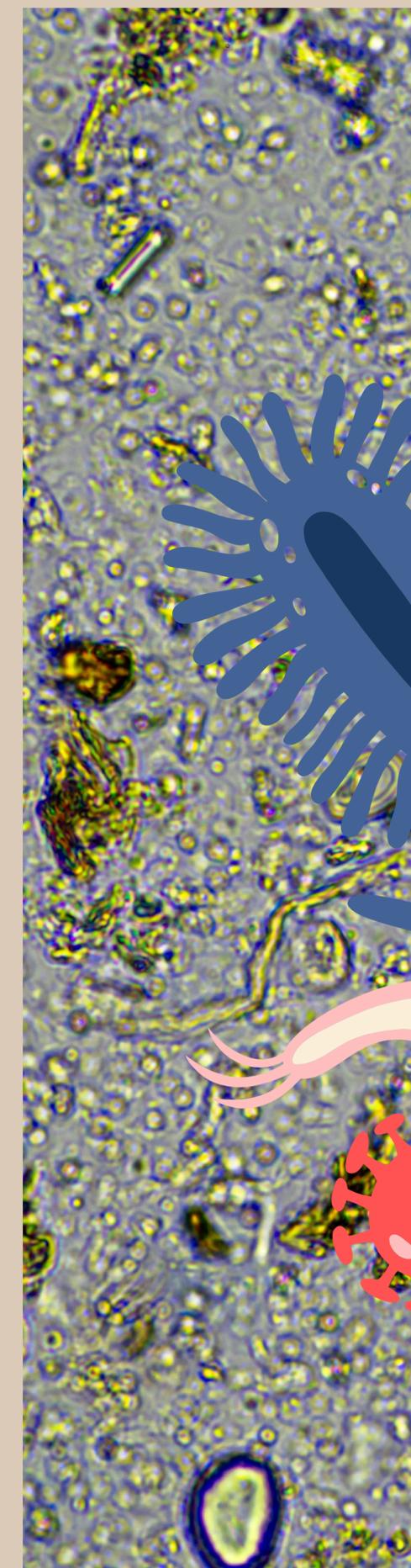
Cuando damos Bacteroides a ratones vemos un aumento de placas en su cerebro

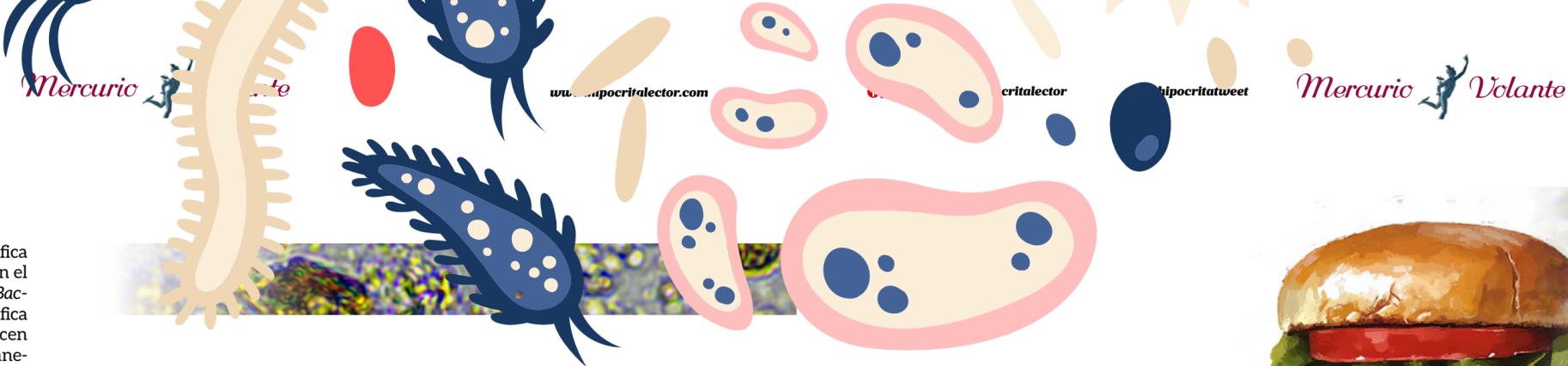
Se sabe que el microbioma se vuelve un poco menos estable después de los 60 años, lo que a veces permite que predominen unos pocos microbios. Un estudio estadounidense de 2021 demostró que las personas mayores de 85 años que tenían niveles relativamente altos de Bacteroides y una singularidad del microbioma intestinal baja tenían más probabilidades de morir en un plazo de cuatro años.

Cox informó que el *Bacteroides fragilis* en el intestino de ratones se asociaba con un aumento de placas en el cerebro. «Múltiples estudios han encontrado que Bacteroides está elevado en la enfermedad de Alzheimer», dice Cox. «Cuando damos Bacteroides a ratones, vemos un aumento de placas en su cerebro». Ella cree que podría estar secretando algo al torrente sanguíneo o alterando el sistema inmunológico.

Una hipótesis inicial era que la inflamación intestinal era la culpable, pero su investigación posterior esbozó un panorama más complejo. «Descubrimos que una alteración lenta y prolongada de la microbiota intestinal provocaba senescencia inmunitaria en el cerebro, no inflamación», afirma Cox.

En esencia, un intestino proinflamatorio era similar a una alarma constante, y el sistema inmunológico se ajustaba reduciendo su respuesta y presionando un botón de repetición. Las células especializadas de microglía que deambulan por el cerebro normalmente mastican placas y reparan tejido, pero comienzan a aflojarse. «Creemos que podría haber una acumulación lenta de placas a lo largo de 20 años, lo que daría mucha más beta amiloide en el cerebro», dice Cox.



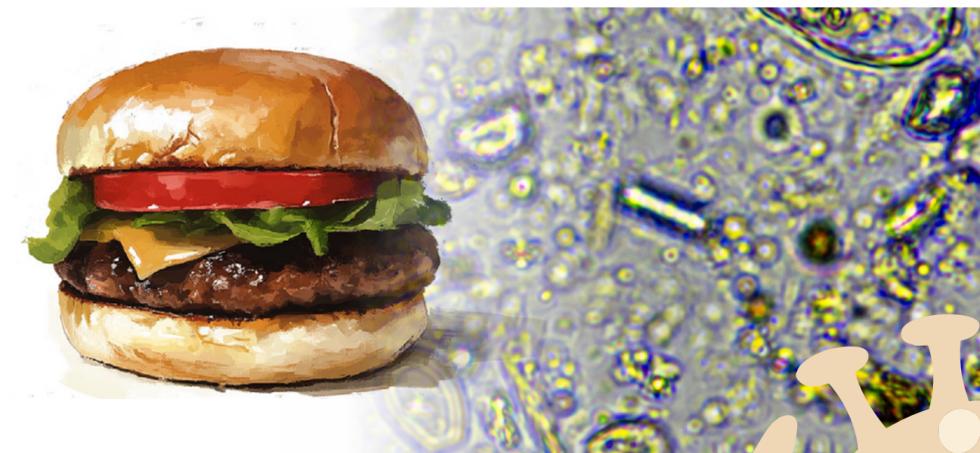
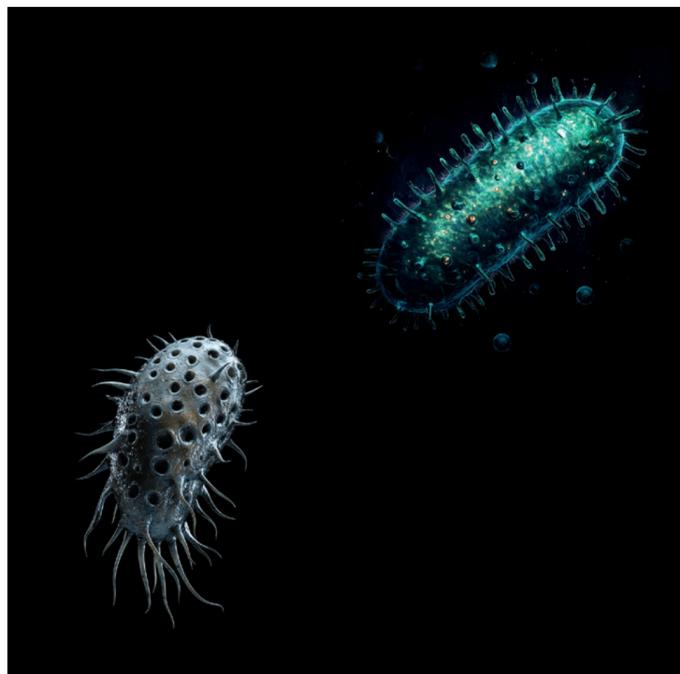


Sin embargo, la variabilidad de Bacteroides significa que su vínculo con el Alzheimer no es un fracaso. En el síndrome del intestino irritable, solo las cepas de *Bacteroides vulgatus* que producen una proteasa específica causaron síntomas; mientras que las cepas que carecen de proteasa no contribuyen a la enfermedad. De manera similar, puede haber Bacteroides buenos y malos en las enfermedades cerebrales. “Ahora estamos buscando una cepa única de Bacteroides en nuestra investigación sobre el Alzheimer”, dice Cox.

Esto toca un punto crucial. Si bien los investigadores pueden reconocer un microbioma no saludable, uno saludable es más difícil de definir y mucho más variable. Y tener un nombre de especie como *Bacteroides fragilis* no indica qué compuestos se producen. “En lugar de observar qué microbios tienes, debes observar las vías metabólicas que codifican. Es posible que necesites 10.000 genes expresados en el intestino, y no importa qué microbios lo hagan”, afirma Finlay.

Esto significa que hay mucha redundancia y una comunidad compleja es más sólida. Además, una cepa de un microbio común podría ser beneficiosa o perjudicial, dependiendo del contexto y de los genes expresados. «Un problema en este campo es que está dominado por microbiólogos que quieren poner nombres microbianos a todo, pero deberíamos examinar su función», afirma Finlay. También hay buenas noticias potenciales. Si hay una *B. fragilis* mala, podría haber una *B. fragilis* buena para reemplazar a su doble malvado mediante una infusión terapéutica.

Hay ocasiones en las que una infección aguda y altos niveles de inflamación podrían contribuir al Alzheimer. Mientras tanto, Cox busca una pequeña molécula que pueda despertar el sistema inmunológico, activando la eliminación de placas. Potencialmente, esto podría estar mediado a través del intestino, donde la mayoría de las células inmunes se educan en el mundo microbiano. Weiner, sin embargo, ha seguido un camino diferente. Lanzó una vacuna compuesta de partes bacterianas, Protollin, para inyectarla en la nariz de las personas y estimular el sistema inmunológico para activar la microglía. Hace más de una década, se informó que eliminaba el amiloide cerebral en modelos de ratón. Ahora está en ensayos en humanos.



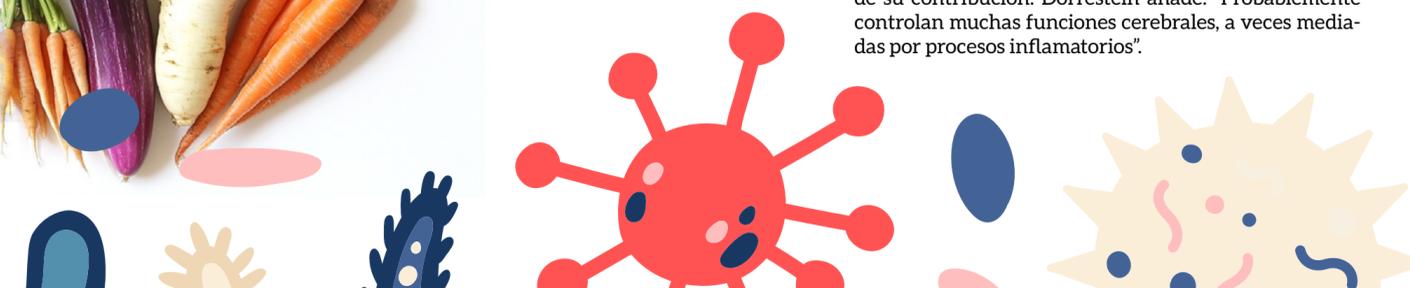
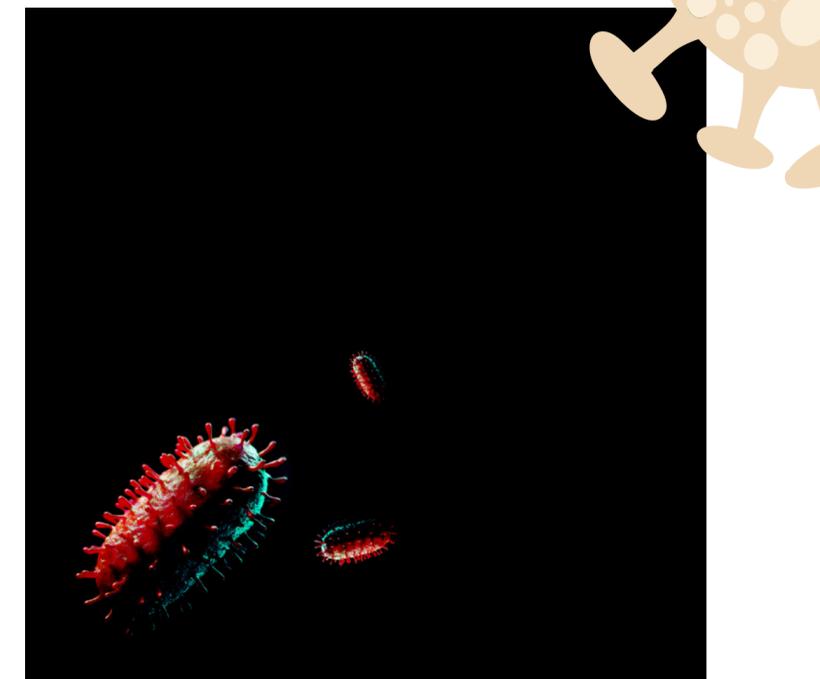
Otros dicen que los agentes infecciosos desencadenan el Alzheimer de forma más directa. «El beta-amiloide es un péptido antimicrobiano que se produce en el cerebro para proteger contra los microbios», afirma Rudy Tanzi, neurocientífico de la Facultad de Medicina de Harvard. Él cree que en algunas personas, una infección enciende una cerilla y se desata un incendio forestal de inflamación que conduce a una acumulación excesiva de placas y ovillos que de otro modo serían protectores.

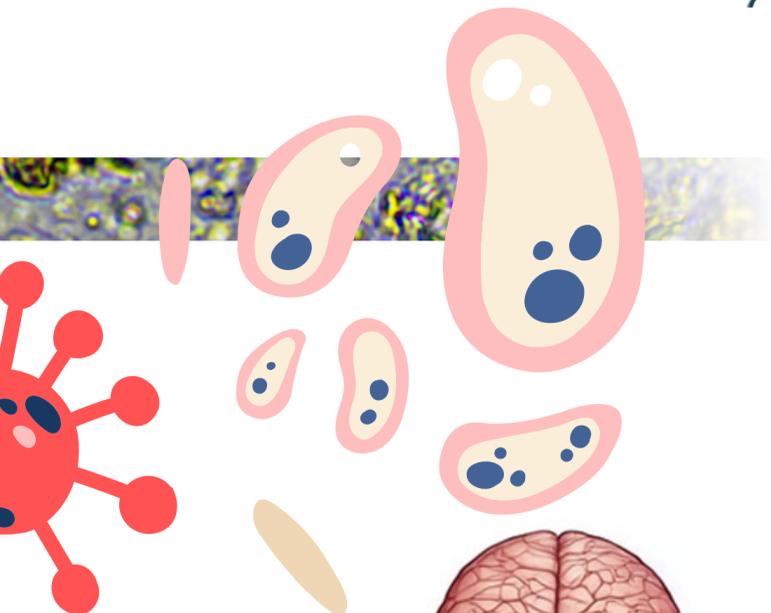
Se ha implicado a varios agentes infecciosos en el Alzheimer, incluidos el virus del herpes, el virus de Epstein-Barr, el *Helicobacter pylori* y la levadura *Candida albicans*. Tanzi está examinando tejido *post mortem* de pacientes con Alzheimer para investigar dichos vínculos. Aunque Cox sostiene que un sistema inmunológico agotado tiene un papel en la enfermedad, está de acuerdo en que “hay ocasiones en las que una infección aguda y altos niveles de inflamación podrían contribuir al Alzheimer”.

Compuestos microbianos en el cerebro

Los billones de bacterias en nuestro intestino pueden orquestrar miles de reacciones químicas más que las células humanas. Las moléculas destacadas incluyen los ácidos biliares, que son metabolitos del colesterol producidos en el hígado que solubilizan las grasas de la dieta y ayudan con la absorción o secreción a través del intestino. “Los microbios los conjugan con diversas moléculas, incluidos neurotransmisores, y producen ácidos biliares secundarios”, dice Sarkis Mazmanian, microbiólogo de Caltech en Estados Unidos. Las bacterias también los modifican mediante hidrólisis, oxidación, desulfatación y esterificación, señaló una revisión reciente.

Dorrestein dice que ahora se conocen alrededor de 20.000 tipos, frente a menos de mil hace un año. Además, aunque la barrera hematoencefálica a menudo se conceptualiza como una pared impermeable, existen portales para compuestos microbianos. “En el cerebro hay receptores y transportadores de ácidos biliares”, afirma Dorrestein. Un estudio reciente examinó más de 2000 cerebros *post mortem* y encontró alteraciones en el metabolismo del colesterol y la síntesis de ácidos biliares en el tejido cerebral y indicios de ácidos biliares provenientes de microbios intestinales. “Los perfiles de ácidos biliares son diferentes en los [pacientes] de Parkinson o Alzheimer en comparación con los controles comparables”, dice Mazmanian, otro vistazo tentador de su contribución. Dorrestein añade: “Probablemente controlan muchas funciones cerebrales, a veces mediadas por procesos inflamatorios”.

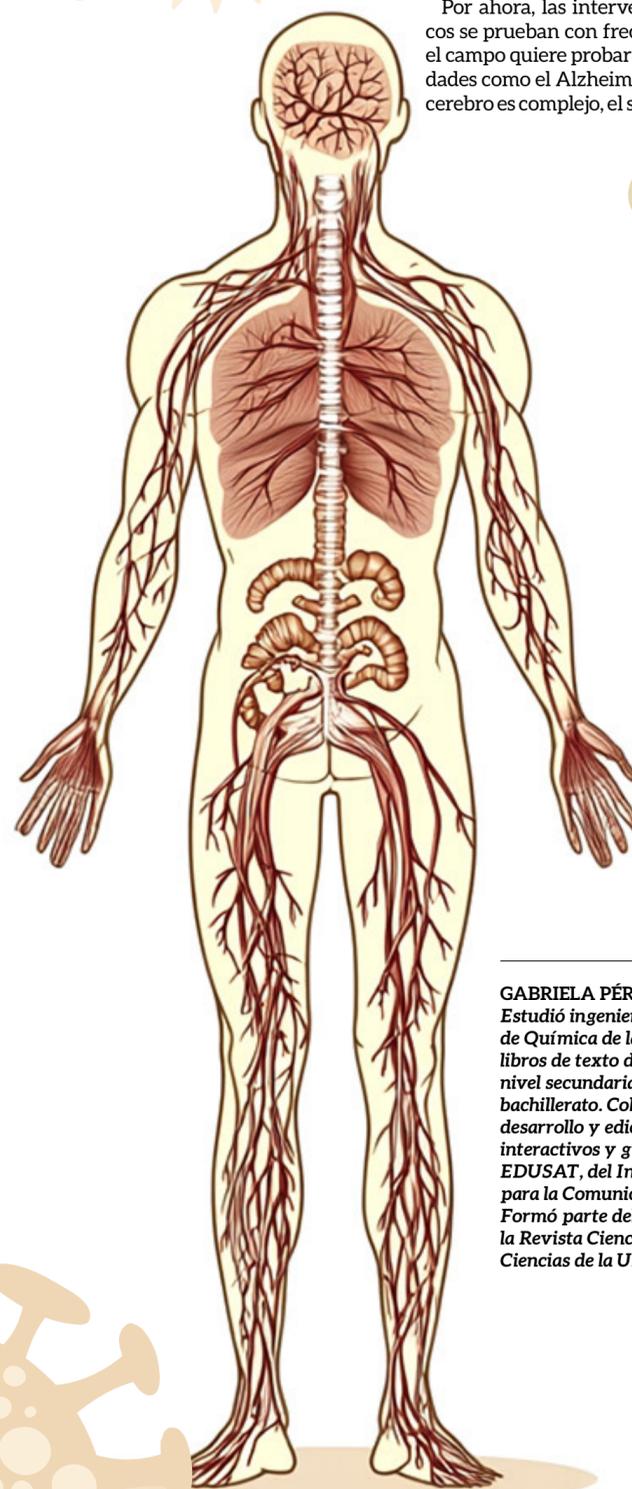
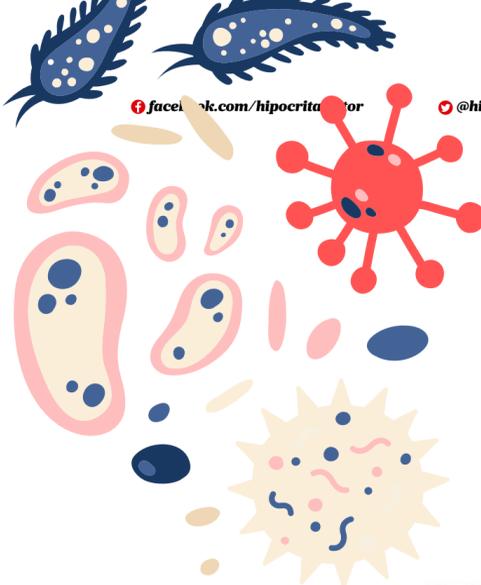
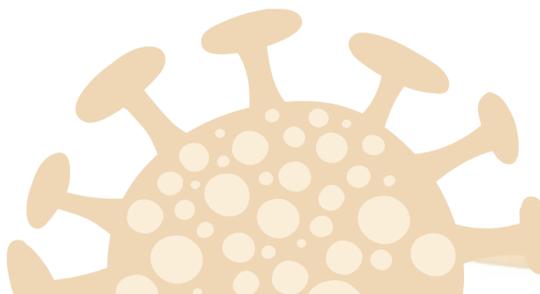
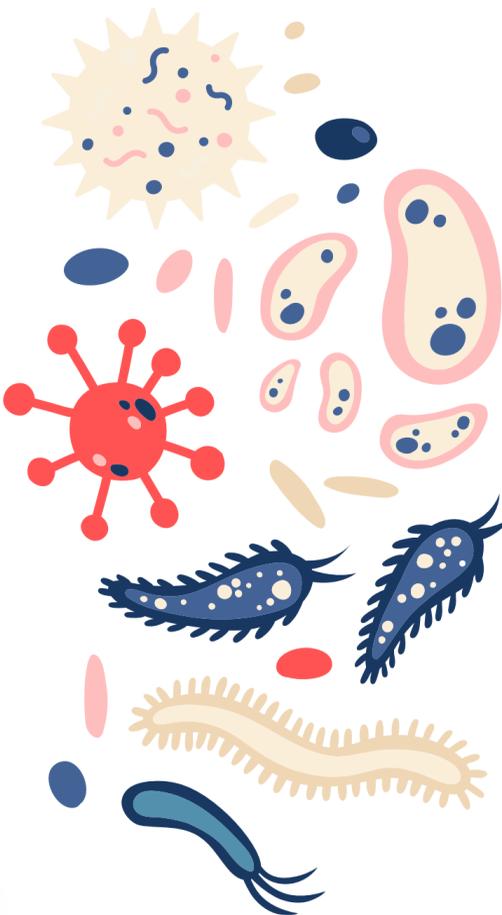
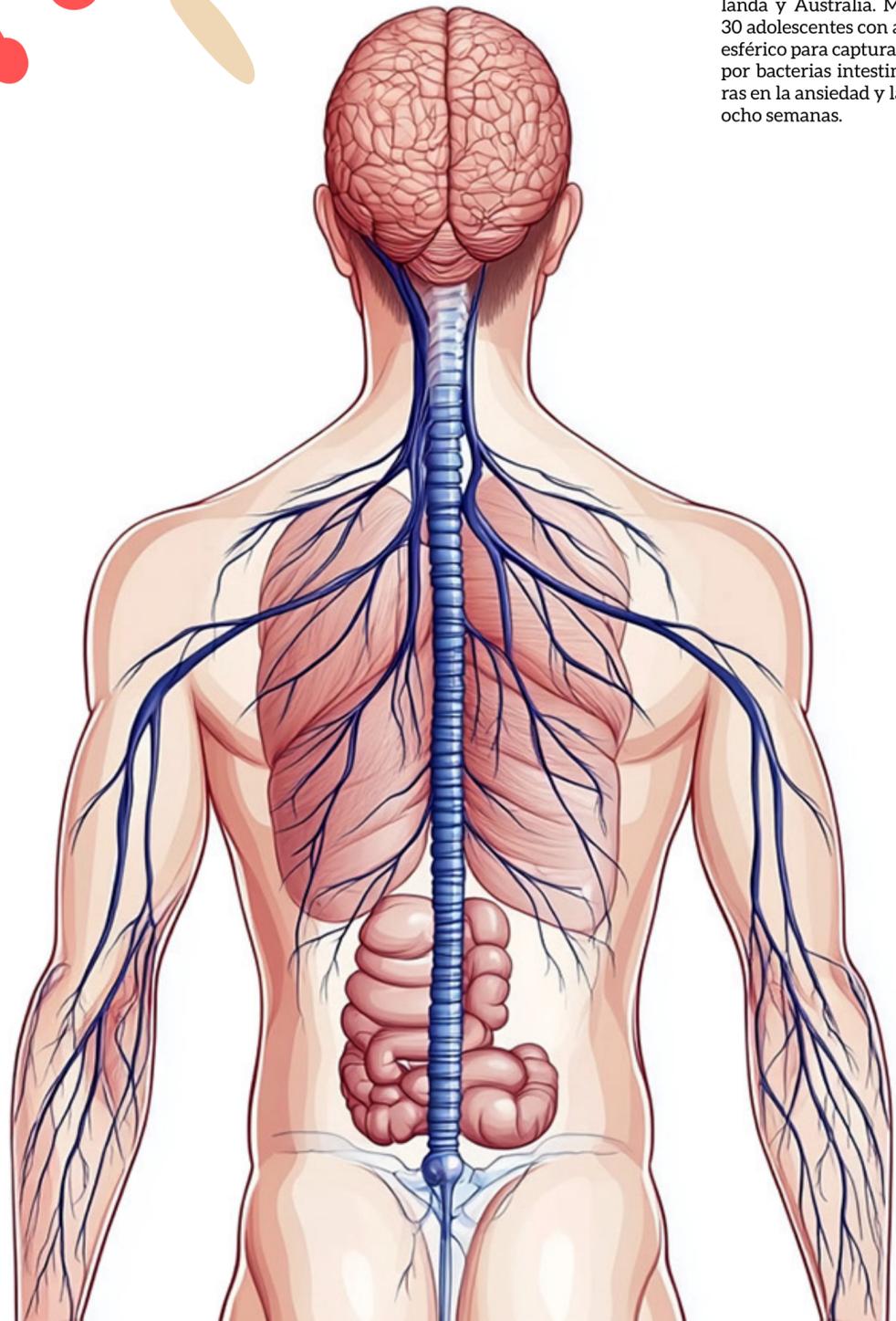




El cerebro es complejo, el sistema inmunológico es complejo y ahora le sumamos el microbioma

Las moléculas pequeñas sulfatadas son derivados de aminoácidos como la tirosina y el triptófano y parecen estar producidas únicamente por microbios. Algunos obtienen acceso y se acoplan a receptores en las células cerebrales. Se han informado niveles alterados de metabolitos fenólicos en el autismo, incluido el sulfato de 4-etilfenilo. Este compuesto se relacionó con la ansiedad y el comportamiento similar al autismo en ratones de laboratorio en 2013. "Estamos hablando de una molécula que no fabricamos nosotros, que proviene de microbios, pero que ingresa al cerebro y afecta la actividad de las células cerebrales y el comportamiento," dice Mazmanian.

Esto fue la base de un ensayo reciente en Nueva Zelanda y Australia. Mazmanian y sus colegas dieron a 30 adolescentes con autismo un adsorbente de carbono esférico para capturar compuestos fenólicos producidos por bacterias intestinales, y en 2022 informaron mejoras en la ansiedad y la salud gastrointestinal después de ocho semanas.



"Los microbios intestinales son como una fábrica que produce sustancias químicas extrañas y maravillosas", dice Cryan. "La calidad de los trabajadores, es decir, las bacterias, y la calidad de los materiales, es decir, la dieta." Como parte del Consorcio del Proyecto Microbioma Intestinal de Alzheimer, Dorrestein y sus colegas demostraron recientemente que una dieta mediterránea modificada rica en grasas durante seis semanas puede ser beneficiosa. adultos con problemas leves de memoria. En una preimpresión, el consorcio informa que esta dieta corrigió algunas alteraciones metabólicas relacionadas con el Alzheimer y redujo la inflamación sistémica.

Por ahora, las intervenciones dietéticas y los probióticos se prueban con frecuencia, pero en última instancia, el campo quiere probar moléculas pequeñas en enfermedades como el Alzheimer y el Parkinson. No será fácil. El cerebro es complejo, el sistema inmunológico es complejo.

GABRIELA PÉREZ AGUIRRE
Estudió ingeniería química en la Facultad de Química de la UNAM. Es autora de libros de texto de física y química a nivel secundaria y de química a nivel bachillerato. Colaboró en la concepción, desarrollo y edición de libros de texto, interactivos y guiones para la red EDUSAT, del Instituto Latinoamericano para la Comunicación Educativa (ILCE). Formó parte del equipo editorial de la Revista Ciencias, de la Facultad de Ciencias de la UNAM

