

Comprendiendo la relación Microbioma intestinal - cerebro, en el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer

Heider Bautista Mier¹

1. Médico internista geriatra – Universidad Nacional de Colombia
Correspondencia: hbautistam@unal.edu.co

Resumen

El ser humano mantiene una relación estrecha con millones de bacterias principalmente en el tracto gastrointestinal, influida por factores fisiológicos, emocionales, nutricionales, patológicos y ambientales y cumpliendo funciones metabólicas, inmunológicas, entre otras. Esta relación varía de manera dinámica durante el curso de la vida. En los últimos años ha habido un aumento en el número de publicaciones científicas sobre el tema, que señalan el sustrato patológico que se origina cuando se pierde el balance entre el humano y las bacterias.

Se ha establecido la existencia fundamental del eje microbiota/intestino/cerebro que crea una relación neuronal, inmunológica y metabólica. Un desbalance a este nivel puede ser un factor predisponente en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas.

El objetivo de este artículo es describir mediante una revisión de la literatura la relación existente entre el microbioma – disbiosis y la contribución en el desarrollo de demencia.

Summary

The human being maintains a close relationship with millions of bacteria mainly in the gastrointestinal tract, influenced by physiological, emotional, nutritional, pathological and environmental factors and fulfilling metabolic and immunological functions, among others. This relationship varies dynamically during the course of life. In recent years there has been an increase in the number of scientific publications on the subject, which indicate the pathological substrate that originates when the balance between humans and bacteria is lost.

The fundamental existence of the microbiota / gut / brain axis that creates a neuronal, immune and metabolic relationship has been established. An imbalance at this level can be a predisposing factor in the development of neurodegenerative diseases.

The objective of this article is to describe through a literature review the relationship between the microbiome - dysbiosis and the contribution to the development of dementia.

Introducción

Existe una estrecha interacción entre las bacterias y el ser humano, ocurre desde el momento del nacimiento hasta el final de la vida, siendo un proceso dinámico en el tiempo. Se han descrito múltiples cambios de la flora bacteriana comensal de una persona joven comparada con la de una persona anciana. (1)

Se calcula que millones de bacterias residen en el tracto intestinal, cuyo número se ha estimado en 1×10^{14} . Principalmente pertenecen a las familias Firmicutes, Proteobacterias y Bacteroidetes (2). Los cambios en su proporción son influenciados por factores ambientales, como la exposición a temprana edad a microorganismos, la lactancia materna, la higiene, el tipo de dieta, condiciones patológicas e incluso el abuso de antibióticos (3, 4).

Las bacterias comensales de nuestro intestino cumplen funciones metabólicas, participando en la síntesis de vitaminas como folatos, vitamina K, riboflavina, cobalamina y aminoácidos. También influyen en la biotransformación de ácidos biliares, producción de ácidos grasos de cadena corta (butirato, acetato) e incrementando la disponibilidad de ciertos minerales (5).

Las bacterias comensales se encuentran en equilibrio en una relación simbiótica íntima con el sistema inmune. Favorecen el “entrenamiento” de mecanismos de defensa tanto innato como adaptativo, propiciando la gran exposición a lipopolisacáridos presentes en estas bacte-

rias. Además, producen ácidos grasos de cadena corta (el butirato conocido por ser un potente inmunomodulador) que regulan la actividad inflamatoria y de esta manera mantienen la homeostasis inmunológica (6, 7).

Con el envejecimiento se genera un estado inflamatorio crónico de bajo grado (estado proinflamatorio) evidenciado por la elevación de interleucinas IL 6, IL8, factor de necrosis tumoral TNF alfa (8). Con la alteración de este delicado equilibrio se favorece la disbiosis fomentando la producción de citocinas proinflamatorias y con ello el desarrollo de enfermedades crónicas, metabólicas, autoinmunes y degenerativas (9).

En los últimos años se ha reconocido un sistema de comunicación mediante el eje microbiota/intestino/cerebro, que interviene vías neuronales, inmunológicas y metabólicas. Los cambios en la proporción de microbiota intestinal guardan relación con la alteración de dicha comunicación, impactando en la salud neuronal (10, 11).

Disbiosis

El término disbiosis, según definición de la Biblioteca Virtual en Salud (OPS-OMS-BIREME) se refiere a: “Cambios en la composición cuantitativa y cualitativa de la MICROBIOTA. Los cambios pueden conducir a la alteración de la interacción microbiana-huésped o desequilibrio homeostático que puede contribuir a un estado de enfermedad a menudo con inflamación”.

Disbiosis y demencia

Actualmente se ha invertido la pirámide poblacional con una tendencia al envejecimiento de la humanidad a nivel mundial. En varios países desarrollados la población anciana supera la tasa de nacimiento y con frecuencia está cerca de la proporción de la población laboralmente activa. Dicha longevidad ha sido favorecida por la presencia de mejoras en políticas de salud públicas y avances tecnológicos.

Con el envejecimiento poblacional, al ser la edad el principal factor de riesgo, se ha aumentado la prevalencia de la demencia. Para el año 2015 se estimó que cerca de 47 millones de personas vivían con demencia a nivel mundial (10).

La demencia o trastorno neurocognitivo mayor se caracteriza por el deterioro de alguna de las funciones mentales superiores, que interfiere con la realización de las actividades cotidianas, excluyendo condiciones como delirium u otras condiciones neuropsiquiátricas (11).

Existe comunicación bidireccional entre el sistema nervioso central y el tracto gastrointestinal, participando en la homeostasis neural, hormonal y la señalización inmune. La microbiota libera moléculas de señalización, como ácidos grasos de cadena corta, catecolaminas, serotonina, ácido gama-aminobutírico (GABA) y dopamina (12,13).

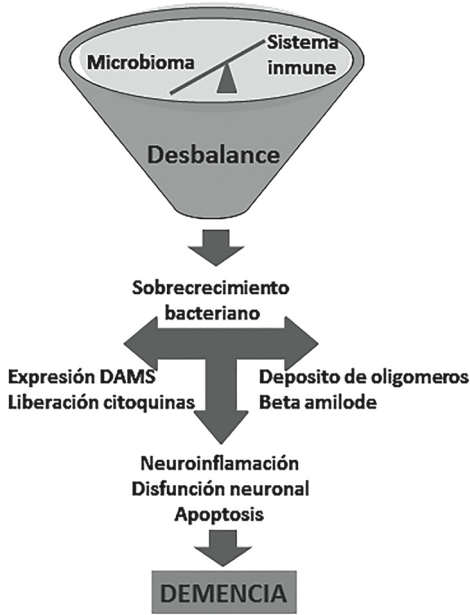
En presencia de disbiosis se ha identificado un descenso en los niveles GABA y con ello alteración en la neuromodu-

lación y neurotransmisión, favoreciendo el desarrollo de demencia. En estudios postmortem se han identificado niveles bajos de GABA en la corteza parietal, temporal y frontal en pacientes con enfermedad de Alzheimer (14). Adicionalmente, se ha observado que la serotonina, cuya producción también es intestinal, puede evitar la formación de placas de beta amiloide, reduciendo el riesgo de presentar demencia, demostrando la posible relación de la microbiota en la señalización neuronal.

La pérdida de la relación entre la microbiota intestinal, favorecida por la inmunosenescencia, finalmente se traduce en la traslocación bacteriana y aumento en los lipopolisacáridos (LPS) – patrones moleculares asociados a daño (por sus siglas en inglés DAMPS). De esta forma, se genera un estado neuroinflamatorio mediado por el incremento de la producción de citoquinas, las cuales promueven la disfunción neuronal e inducen apoptosis. Adicionalmente, se incrementa la liberación especies reactivas de oxígeno, radicales libres, enzimas proteolíticas y depósito de beta amiloide y fosforilación de la proteína Tau, que finalmente va a producir deterioro cognitivo y demencia (17, 18).

Acompañando a los procesos inflamatorios, la disbiosis favorece el sobrecrecimiento de gérmenes como *Escherichia coli* y *Bacillus subtilis*, los cuales tienen la capacidad de producir amiloide que alcanza la circulación sistémica para acumularse en el sistema nervioso central, resultando también en cambios neurodegenerativos (19).

Figura 1. Esquema que representa la influencia de la disbiosis en el desarrollo de demencia.
(Diseño propio del autor)



Conclusión

Los hallazgos actuales reflejan la estrecha e importante relación que existe entre el microbioma intestinal con los diferentes sistemas corporales, de allí que la alteración de este frágil equilibrio se vincula con múltiples procesos patológicos degenerativos como la demencia.

La enfermedad de Alzheimer puede ser un ejemplo de ello, dada su característica degenerativa, siendo identificadas diferentes vías complejas fisiopatológicas que favorecen daño neuronal gracias al depósito de beta amiloide, disfunción mitocondrial, alteración de neurotransmisores y neuro inflamación. Comprender el rol de la relación microbioma/

intestino/cerebro es importante ya que abre posibilidades terapéuticas preventivas y de tratamiento para una enfermedad prevalente con alto impacto social.

Referencias

1. Odamaki T et al (2016) Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiol.* May 25;16:90.
2. Thursby E, Juge N (2017) Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J* 474:1823–1836
3. Mueller S et al (2006) Differences in fecal microbiota in different European study populations in relation to age, gender, and country: a cross-sectional study. *Appl Environ Microbiol* 72(2):1027–1033
4. Claesson MJ et al (2012) Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 488:178–185
5. Wang B, Yao M, Lv L, Ling Z, Li L (2017) The human microbiota in health and disease. *Engineering* 3, 71-82.
6. Noah W. Palm et al (2015) Immune-microbiota interactions in health and disease. *Clin Immunol.* 2015 August ; 159(2): 122–127
7. Elson, C. O., & Alexander, K. L. (2015). Host-Microbiota Interactions in the Intestine. *Digestive Diseases*, 33(2), 131–136.

8. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 908:244–254
9. Franceschi, C. & Campisi, J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 69, S4–S9 (2014).
10. Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev & Microbiol.* 2012; 10: 735-742.
11. Jiang, C., Li, G., Huang, P., Liu, Z., & Zhao, B. (2017). The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2017; 58: 1–15. doi:10.3233/jad-161141
12. Alzheimer's Disease International. The global impact of dementia 2013–2050: policy brief for heads of Government. London: Alzheimer's Disease International, 2013.
13. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition. Arlington (VA): American Psychiatric Association; 2013.
14. Barrett E, Ross R, O'Toole P, Fitzgerald G, Stanton C (2012) gamma-Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol* 113, 411-417.
15. Reigstad CS, Salmonson CE, Rainey JF, Szurszewski JH, Linden DR, Sonnenberg JL, Farrugia G, Kashyao PC (2015) Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *FASEB J* 29, 1395-1403.
16. Lanctot KL, Herrmann N, Mazzotta P, Khan LR, Ingber N (2004) GABAergic function in Alzheimer's disease: Evidence for dysfunction and potential as a therapeutic target for the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia. *Can J Psychiat* 49, 439-453.
17. Daulatzai, M. A. (2014). Chronic Functional Bowel Syndrome Enhances Gut-Brain Axis Dysfunction, Neuroinflammation, Cognitive Impairment, and Vulnerability to Dementia. *Neurochemical Research*, 39(4), 624–644.
18. Lin, L., Zheng, L. J., & Zhang, L. J. Neuroinflammation, Gut Microbiome, and Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol.* 2018; 55: 8243-8250.
19. Cesare Mancuso, Rosaria Santangelo (2018). Alzheimer's disease and gut microbiota modifications: The long way between preclinical studies and clinical evidence. *Pharmacological Research* 129, 329–336.