

Nuestras bacterias intestinales podrían estimular la formación de nuevas neuronas.

Nuria Deogracias Martín.

Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación. Universidad de Barcelona.

PharmaNews.

09-11-2021

Desde hace tiempo se habla del eje microbiota-intestino-cerebro en muchos medios de comunicación y seguro que muchas personas habrán escuchado hablar de él. Cada vez conocemos un poco más las importantes funciones metabólicas, inmunológicas y endocrinas de la microbiota intestinal, esos millones de bacterias que habitan junto a nosotros y son capaces de regular múltiples actividades como la fermentación de compuestos no digeribles, la síntesis de vitaminas, la integridad de la barrera intestinal, el metabolismo del colesterol, etc.

¿Puede nuestra microbiota intervenir en la formación de nuevas neuronas?

Esta es la sorprendente cuestión que ha intentado resolver un equipo de investigadores de distintos países en el estudio *“Tryptophan-metabolizing gut microbes regulate adult neurogenesis via the aryl hydrocarbon receptor”* (1) publicado el pasado mes de julio.

El metabolismo del triptófano a través de nuestra microbiota intestinal podría favorecer la neurogénesis.

Esta hipótesis se plantea fruto de la interacción existente entre productos derivados del metabolismo del triptófano con los receptores de hidrocarburo de arilo (AhR).

Inicialmente se identificó al AhR como un receptor de xenobióticos, es decir, sustancias ambientales extrañas para nuestro organismo (2). En la actualidad, conocemos otras moléculas o ligandos dietéticos y endógenos que se unen a estos receptores, como los indoles, que son productos químicos derivados de la metabolización del triptófano dietético (3, 4). Las vías de señalización en las que intervienen estos receptores regulan muchas funciones biológicas como la homeostasis intestinal, el funcionamiento del sistema inmunitario, el metabolismo y la diferenciación y crecimiento celular en el sistema nervioso central (SNC) (5, 6, 7).

El L-triptófano es un aminoácido esencial para el ser humano que se debe adquirir a través de nuestra dieta. Está presente en alimentos proteicos como huevos, lácteos, carnes magras, pescados, legumbres, algunos frutos secos, semillas y cereales integrales como la avena y el arroz (8).

Este aminoácido dentro de nuestro organismo se puede metabolizar principalmente por tres vías. Una de ellas es la vía de la quinurenina que se produce en células inmunitarias y epiteliales, la vía de producción de la serotonina y la vía que emplea la microbiota intestinal para metabolizar el triptófano y formar indoles (5, 9). Esta última vía es la que abordaremos para comprender el estudio y su relación en la formación de nuevas neuronas.

Los indoles derivados del metabolismo del triptófano pueden atravesar la barrera hematoencefálica y unirse a los AhR, que se encuentran en el citoplasma celular formando un complejo con distintas proteínas. Esta unión provoca el traslado del receptor al núcleo, donde regulará la expresión de genes y se sintetizarán proteínas, las cuales desempeñarán distintas funciones objeto de estudio.

Los investigadores llevaron a cabo una serie de experimentos con ratones para aclarar los posibles mecanismos por los cuales los indoles favorecen la formación de nuevas células neuronales.

En primer lugar, observaron que la microbiota intervenía en la regulación de la neurogénesis y que estos efectos se debían a la unión específica del indol a los AhR en ratones adultos. Estos científicos demostraron que los ratones que no tenían bacterias capaces de producir indol, tenían una neurogénesis disminuida en el hipocampo en comparación con aquellos que sí tenían la capacidad de metabolizar el triptófano. Además, esta modulación neuronal derivada de la microbiota solo se presentaba en aquellos ratones que eran capaces de expresar el AhR.



Durante 5 semanas intervinieron a algunos ratones de edad comprendida entre 10 y 14 semanas. Para ello, adicionaron indol en el agua de bebida, sin limitarles la cantidad de líquido a ingerir. Algunos de los animales intervenidos eran ratones libres de gérmenes que nunca habían estado expuestos a microorganismos, y ratones transformados para que no expresaran la enzima encargada de la metabolización del triptófano. Estudiaron los efectos del indol respecto a ratones control que bebían agua potable sin suplementar. Los resultados concordaban con su hipótesis, aquellos animales que habían recibido la suplementación con indol aumentaron la neurogénesis en el hipocampo respecto a los animales que bebieron agua sin suplementar.

Además, realizaron otro experimento en cultivos ex vivo para comprobar los efectos directos del indol sobre células progenitoras neurales y células madre neurales adultas. Pudieron examinar que el indol favorecía la maduración neuronal y el inicio de la neurogénesis como consecuencia de la diferenciación de células progenitoras neurales. Es importante destacar que estos efectos no se debían a una mayor proliferación o supervivencia de las neuronas. A nivel estructural también percibieron

cambios en las proyecciones de las neuronas, específicamente un mayor crecimiento en longitud y más ramificaciones de las neuritas en aquellos medios suplementados con indol.

En conclusión, pusieron de manifiesto que el indol tiene efectos neurógenos en el giro dentado del hipocampo de ratones adultos y puede aumentar los niveles de marcadores relacionados con la maduración sináptica. La evidencia hasta el momento señala que la neurogénesis en personas adultas en esta zona del hipocampo está relacionada con la memoria, el aprendizaje y la regulación del estrés (10, 11).

Los ratones suplementados con indol aumentan la neurogénesis y maduración sináptica.

¿Los seres humanos podemos generar nuevas neuronas en edad adulta?

La respuesta es sí. La neurogénesis es posible en el cerebro humano adulto, pero de forma más lenta y en zonas más concretas respecto a la etapa embrionaria (12, 13).

Este proceso es imprescindible para el desarrollo embrionario, siendo muy activo en las primeras etapas de la vida del ser humano. Ahora también conocemos que en la edad adulta la neurogénesis se limita a zonas muy concretas del cerebro como son el giro dentado del hipocampo y la zona subventricular en los ventrículos laterales.

La generación de nuevas neuronas en adultos es posible.

Como hemos explicado, la microbiota está estrechamente relacionada con los resultados obtenidos en el estudio. Aunque todavía no se conocen de forma precisa muchas de sus implicaciones en nuestro organismo, sabemos que la disbiosis o alteración de la composición de la microbiota puede estar relacionada con diversas patologías como depresión, ansiedad, autismo, problemas cognitivos (2, 14) y enfermedades metabólicas como obesidad, diabetes tipo II, enfermedad hepática no alcohólica o cardiopatías (15).

Todas estas bacterias invisibles a nuestros ojos son específicas de cada individuo, están sometidas a un cambio dinámico y se pueden modular mediante distintos estímulos controlables como son la dieta o el ejercicio físico (16, 17).

¿La dieta rica en triptófano o suplementada en indol podría estimular la neurogénesis en humanos?

La suplementación con indol en el estudio desencadenaba cambios muy beneficiosos para los ratones a nivel del SNC. Los ratones y los humanos compartimos similitudes, pero nunca podremos extrapolar o reproducir directamente los resultados del estudio en las personas. Cabe destacar que no podemos controlar tantas variables como en un laboratorio, muchas interacciones que se pueden dar en el organismo son imprevisibles y además existe una gran variabilidad de respuestas entre individuos.

Sin duda, la alimentación es un aspecto fundamental para favorecer la diversidad de bacterias beneficiosas a nivel intestinal y nuestra elección de alimentos saludables será decisiva en muchos aspectos de nuestra salud.

Necesitamos más evidencia científica sobre cómo ciertas intervenciones dietéticas afectarían en humanos.

Hasta el momento se han realizado numerosas investigaciones para entender el metabolismo del triptófano. En un estudio, observaron que una dieta alta en triptófano en ratones podía prevenir la muerte de neuronas en el hipocampo y por lo tanto el deterioro cognitivo ligado al envejecimiento. En este caso, estos resultados se vinculaban de forma más evidente al metabolismo del triptófano por la vía de producción de serotonina (18). Además, se ha relacionado a la quinurenina, principal metabolito derivado de la transformación del triptófano, con enfermedades del SNC como Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, epilepsia y depresión (19).

¿Podemos prevenir enfermedades neurodegenerativas y reparar células neuronales tras una lesión?

Hemos explicado que la neurogénesis en humanos adultos tiene lugar en zonas muy limitadas del hipocampo y de los ventrículos laterales, por lo que puede ser complicado conseguir una regeneración o reparación de neuronas en áreas lesionadas extensas.

Los resultados de nuestro estudio se plantean como un posible enfoque para retrasar el deterioro neuronal ligado al envejecimiento o a ciertas enfermedades, pero debemos considerar algunas limitaciones.

En primer lugar, estos hallazgos se obtenían bajo condiciones muy controladas y en modelos animales. Además, la suplementación de indol en el agua de bebida era en una concentración fija y no se estudiaron las posibles variaciones derivadas del consumo de distintas cantidades de indol. De hecho, otros científicos estudiaron el comportamiento de ratones a los que se les inyectaban a nivel intestinal dosis altas y agudas de indol respecto a dosis crónicas y en ambos casos las respuestas fueron distintas. Observaron una disminución de la actividad motora a altas dosis de indol y conductas ansiosas en aquellos que recibían una administración crónica (20). Como vemos, es un elemento importante que se debe valorar, ya que la microbiota responde de forma dinámica y cambiante a distintos estresores externos.

Por otra parte, un factor relevante en la obtención de resultados es la edad de los animales con los que se trabaja a nivel experimental. En el estudio, los ratones control e intervenidos con el indol eran adultos y tenían una edad de 10 a 14 semanas. Sabemos que la microbiota sufre cambios a lo largo de la vida por lo que las respuestas a una sustancia exógena como el indol también pueden variar entre animales jóvenes o adultos (21). Una investigación mostró que los ratones jóvenes libres de gérmenes que recibían trasplantes de microbiota de ratones viejos

aumentaban la cantidad de neuronas presente en el hipocampo. En cambio, esos resultados no se reprodujeron cuando los receptores del trasplante también eran ratones viejos libres de gérmenes (22). Esto nos permite sugerir que la edad de los animales condiciona enormemente los resultados que se obtienen.

Conclusión.

Todo ello nos permite elucidar que se requiere más evidencia que clarifique los distintos mecanismos de la metabolización del triptófano y sus implicaciones en humanos, así como la intrincada relación existente detrás del conocido eje microbiota-intestino-cerebro.

Bibliografía:

1. Wei GZ, Martin KA, Xing PY, Agrawal R, Whiley L, Wood TK, et al. Tryptophan-metabolizing gut microbes regulate adult neurogenesis via the aryl hydrocarbon receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021;118(27).
2. Lee HU, McPherson ZE, Tan B, Korecka A, Pettersson S. Host-microbiome interactions: the aryl hydrocarbon receptor and the central nervous system. *J Mol Med*. 2017;95(1):29-39.
3. De Juan A, Segura E. Modulation of Immune Responses by Nutritional Ligands of Aryl Hydrocarbon Receptor. *Front Immunol*. 2021;12.
4. Denison MS, Nagy SR. Activation of the Aryl Hydrocarbon Receptor by Structurally Diverse Exogenous and Endogenous Chemicals. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2003; 43:309-334.
5. Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host and Microbe*. 2018;23(6):716-724.
6. Hao N, Whitelaw ML. The emerging roles of AhR in physiology and immunity. *Biochem Pharmacol*. 2013;86(5):561-570.
7. Lee HU, McPherson ZE, Tan B, Korecka A, Pettersson S. Host-microbiome interactions: the aryl hydrocarbon receptor and the central nervous system. *J Mol Med*. 2017;95(1):29-39.
8. Farré R, Martín F, Martínez E, Martínez MR, Ortega T, Picó C et al. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre condiciones de uso de determinadas sustancias distintas de vitaminas, minerales y plantas para ser empleadas en complementos alimenticios – 1. *Rev Com Cient AESAN*. 2012; 17:101-103.
9. Modoux M, Rolhion N, Mani S, Sokol H. Tryptophan Metabolism as a Pharmacological Target. *Trends Pharmacol Sci*. 2020; 42(1): 60-73.
10. Babcock KR, Page JS, Fallon JR, Webb AE. Adult Hippocampal Neurogenesis in Aging and Alzheimer's Disease. *Stem Cell Rep*. 2021;16(4):681-693.
11. Leuner B, Gould E, Shors TJ. Is there a link between adult neurogenesis and learning? *Hippocampus*. 2006;16(3):216-224.
12. Lei W, Li W, Ge L, Chen G. Non-engineered and engineered adult neurogenesis in mammalian brains. *Front Neurosci*. 2019;13(131).
13. Mandal, A . What is Neurogenesis? [Internet]. *News-Medical*. 2019 [citado 29 octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.news-medical.net/health/What-is-Neurogenesis.aspx>
14. Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, Cryan JF, Tillisch K. Gut microbes and the brain: Paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci* 2014;34(46):15490-15496.
15. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol* 2021;19(1):55-71.

16. Praag HV, Shubert T, Zhao, F, Gage, Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *J. Neurosci.* 2005; 25(38): 8680–8685.
17. Lee J, Seroogy KB, Mattson MP. Dietary restriction enhances neurotrophin expression and neurogenesis in the hippocampus of adult mice. *J. Neurochem.* 2002; 80(3): 539–547
18. Musumeci G, Castrogiovanni P, Szychlinska MA, Imbesi R, Loreto C, Castorina S, et al. Protective effects of high Tryptophan diet on aging-induced passive avoidance impairment and hippocampal apoptosis. *Brain Res Bull* 2017; 128:76-82.
19. Mithaiwala MN, Santana-Coelho D, Porter GA, O’connor JC. Neuroinflammation and the Kynurenine pathway in CNS disease: Molecular mechanisms and therapeutic implications. *Cells* 2021;10(6).
20. Jaglin M, Rhimi M, Philippe C, Pons N, Bruneau A, Goustard B, et al. Indole, a signaling molecule produced by the gut microbiota, negatively impacts emotional behaviors in rats. *Front Neurosci.* 2018;12 (216)
21. Ruiz-Ruiz S, Sanchez-Carrillo S, Ciordia S, Mena MC, Méndez-García C, Rojo D, et al. Functional microbiome deficits associated with ageing: Chronological age threshold. *Aging Cell* 2020;19(1).
22. Kundu P, Lee HU, Garcia-Perez I, Tay EXY, Kim H, Faylon LE, et al. Neurogenesis and longevity signaling in young germ-free mice transplanted with the gut microbiota of old mice. *Sci Transl Med* 2019;11(518).