

Permeabilitat intestinal: la barrera intestinal com a modulador del cervell i el sistema immunitari. Quina és la seva implicació en la salut?

Clara Serra Arumi

Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Bellaterra, 2018

Resum

L'intestí és un dels òrgans habitualment més menystinguts del nostre cos. La comunitat científica, però, ha vist com està implicat en molts processos que passen dins nostre, i que per tant, va més enllà de la funció, ja coneguda, d'obtenir els nutrients suficients per viure.

Objectiu i Mètode: El treball pretén realitzar una revisió teòrica sobre l'estat actual dels treballs d'accés lliure que estudien la permeabilitat intestinal publicats en anglès a partir de l'any 2000 en les bases de dades *PubMed* i *Web of Science*. El buidatge dels articles s'ha realitzat de manera qualitativa classificant els articles segons els apartats temàtics que es tractaran.

Resultats: L'aparell digestiu, concretament l'intestí, el sistema nerviós, coordinat pel cervell, i el sistema immunitari, interactuen mútuament mitjançant diverses substàncies (com la serotonina, els lipopolisacàrids, els mastòcits i els macròfags, entre d'altres) que intervenen en aquests mateixos sistemes i òrgans i en tot l'organisme. Els components més importants de l'eix permeabilitat intestinal-cervell-sistema immunitari són: la microbiota intestinal, l'epiteli intestinal (les *tight junctions* i la mucosa intestinal determinants de la permeabilitat intestinal), el sistema nerviós entèric i el cervell. Aquest eix alterat s'ha associat a múltiples malalties que cursen amb problemes gastrointestinals, inflamatoris i mentals.

Discussió i Conclusions: La literatura actual demostra com una disfunció intestinal podria permetre a la microbiota portar l'òrgan intestinal cap a un estat proinflamatori amb implicacions per la resta de l'organisme i associat a múltiples patologies, degut a la disbiosi d'aquesta i un increment de la permeabilitat intestinal que podrien induir una inflamació sistemàtica, provocant també una inflamació de la mucosa intestinal que induiria una resposta inflamatòria que culminaria en un cicle creixent entre respostes inflamatòries i disfunció de la barrera, mantenint un grau exacerbat de resposta inflamatòria. Alhora, l'activació de les cèl·lules del sistema nerviós entèric podrien contribuir en tot aquest procés.

Paraules clau: permeabilitat intestinal, microbioma, inflamació, immunitat, cervell i unions estretes.

Abreviatures: *TJs: Tight Junctions/ SNC: Sistema Nerviós Central/ SNA: Sistema Nerviós Autònom/ SNE: Sistema Nerviós Entèric/ BHE: Barrera Hematoencefàlica/ TNF- α : Factor de Necrosi Tumoral Alfa/ Ig: Immunoglobulines/ LPS: Lipopolisacàrids/ IFN- γ : Interferó Gamma/ HPA: Hipotàlem-Pituïtari-Adrenal*

Abstract

The intestine is one of the most often underestimated organs of our body. The scientific community, however, has seen how it is involved in many processes that go beyond the already well-known function of obtaining enough nutrients to live.

Objective and Method: *The paper aims to carry out a theoretical review of the current state of free access articles studying intestinal permeability published in English from 2000 on the PubMed and Web of Science databases. The casting of the articles has been done in a qualitative way, classifying the articles according to the thematic sections that will be treated.*

Results: *The digestive system, specifically the intestine, the nervous system, coordinated by the brain, and the immune system, interact mutually through various substances (such as serotonin, lipopolysaccharides, mast cells and macrophages, among others) that intervene in these same systems and organs and in the entire organism. The most important components of the intestinal permeability-brain-immune system axis are: intestinal microbiota, intestinal epithelium (the tight junctions and the intestinal mucosa determining intestinal permeability), the enteric nervous system and the brain. This altered axis has been associated with multiple illnesses that deal with gastrointestinal, inflammatory, and mental problems.*

Discussion and Conclusions: *The current literature shows how an intestinal dysfunction could allow the microbiota to carry the intestinal organ towards a pro-inflammatory state with implications for the rest of the organism and associated to multiple pathologies, due to the dysfunction of this and an increase in intestinal permeability that could induce systematic inflammation, also causing an inflammation of the intestinal mucosa that would induce an inflammatory response that would culminate in a growing cycle between inflammatory responses and barrier dysfunction, while maintaining an exacerbated degree of inflammatory response. At the same time, the activation of the cells of the enteric nervous system could contribute throughout this process.*

Keywords: *Gut permeability, microbiome, inflammation, immunity, brain, i tight junctions.*

1. Introducció

L'intestí és un dels òrgans habitualment més menystinguts del nostre cos per les persones. La comunitat científica des de ja fa uns anys ha vist com està implicat en molts processos que passen dins nostre, que posseeix una gran quantitat de nervis que hi innerven, que interconnecten, i que s'hi troben diverses substàncies químiques transmissores com al cervell, i que per tant, va molt més enllà de la simple funcionalitat que tradicionalment li assignàvem envers obtenir els nutrients suficients per viure. Aquesta és la qüestió que abordarem en aquest treball: la importància i el funcionament real d'aquest òrgan, no de manera aïllada, sinó estudiant la relació mútuament moduladora que manté amb el cervell i també el sistema immunitari, i d'altres sistemes i òrgans del cos.

L'intestí, constituït per diverses capes de diferent naturalesa, conforma la barrera intestinal com a estructura reguladora del pas de molècules, no només nutritives, cap al torrent sanguini, la limfa i les extensions nervioses per així arribar a tot el cos. La permeabilitat d'aquesta barrera depèn de múltiples factors, dels quals es parlà més endavant, i determina el pas de substàncies del medi extern a l'interior de l'organisme, amb tots els efectes i conseqüències que això comporta a molts nivells: fisiològics, psíquics i psicològics.

Es calcula que en cada persona viuen entre 40 i 100 bilions de microbis, majoritàriament bacteris, virus i fongs, que sobretot es troben a l'aparell digestiu. El conjunt de gens d'aquests microorganismes s'anomena microbioma i tots aquests éssers vius junts es denominen microbiota (Galland, 2014; Smith, 2015). Diversos estudis han reportat que a l'intestí gros s'hi allotgen centenars d'espècies bacterianes que contribueixen a realitzar la digestió, a la defensa de l'organisme davant certs patògens, a la descomposició de substàncies tòxiques i medicaments, i també a sintetitzar aminoàcids i vitamines que l'organisme necessita per viure (Ackerman, 2012; Reinberger, 2013).

L'any 2011 l'equip d'investigació del projecte MetaHIT (Metagenòmica del Tracte Intestinal Humà) que s'encarrega d'estudiar els microorganismes que habiten al cos humà van concloure que la microbiota intestinal humana es pot classificar en 3 enterotipus diferents, no perquè tinguem només una sola classe de microorganismes, sinó que al nostre intestí predomina una espècie sobre les altres, i cada una presenta diferents avantatges i característiques per a l'hoste. De manera que existeix l'enterotipus 1 dominat per bacteris del tipus *Bacteroides*, l'enterotipus 2 en que destaquen bacteris del gènere *Prevotella* i l'enterotipus 3 amb predomini de bacteris *Ruminococcus* (Arumugam, et al., 2011). Recentment, una altra investigació ha detectat en humans, i també en ratolins, diferent sensibilitat als impactes emocionals negatius segons els microbis predominants a l'intestí, i també que cada enterotipus va associat a estructures diferents de matèria grisa i matèria blanca del cervell (Tillisch et al., 2017).

Altrament, en un recull de diversos estudis publicat a la revista *Nature* s'explica que el conjunt de microorganismes que habiten en el nostre intestí i el microbioma, en funció

de la permeabilitat intestinal també influeixen en el desenvolupament cerebral i podrien tenir un paper important en les malalties psíquiques i neurodegeneratives. Investigacions amb ratolins que han crescut sense gèrmens demostren que els bacteris intestinals modifiquen la conducta i l'estabilitat en la BHE, i podrien intervenir en algunes malalties com l'esclerosi múltiple, i també en la conducta i l'estat d'ànim (Smith, 2015).

Així mateix, la permeabilitat intestinal i la microbiota també tenen un paper mediador en el sistema immunitari que es pot relacionar amb algunes malalties autoimmunes i del mateix aparell digestiu (a tall d'exemple, l'artritis reumatoide, la malaltia de Crohn i la síndrome de l'intestí irritable), d'altres sistemes de l'organisme (en serien un exemple els problemes cutanis, com ara dermatitis i acne), i també en la relació entre intestí i cervell. Aquests microorganismes estimulen la producció d'interleucines per part de les cèl·lules immunitàries que medien en els processos inflamatoris (Reinberger, 2013; Smith, 2015).

En resum, l'aparell digestiu, concretament l'intestí, el sistema nerviós i el sistema immunitari interactuen mútuament mitjançant neuropèptids, hormones i neurotransmissors que intervenen en el sistema immunitari i arriben fins al cervell, el qual indueix canvis en la conducta, al mateix sistema immunològic, l'aparell digestiu i així, a tot l'organisme (Black, 2002).

La motivació principal per a realitzar aquest projecte és aconseguir entendre en un global tot aquest entramat que s'ha descrit, realitzant una revisió teòrica sobre l'estat actual dels treballs que estudien la permeabilitat intestinal. Més concretament, examinar els factors participants en la relació permeabilitat intestinal-cervell-sistema immunitari i elaborar un model on s'integrin tots els possibles factors que hi influeixen. Alhora, considerar la possible implicació i l'efecte de la permeabilitat intestinal en diverses malalties dels òrgans i sistemes implicats en aquest eix, i també en d'altres, i identificar-ne els mecanismes mediadors estudiats fins ara. Per acabar explorant els possibles tractaments o intervencions sobre la permeabilitat intestinal per millorar les malalties en les quals en sigui un factor modulador.

2. Mètode

La revisió teòrica de la literatura d'accés lliure publicada sobre la permeabilitat intestinal s'ha realitzat a partir de l'any 2000 en anglès i en les bases de dades *PubMed* i *Web of Science* realitzant les cerques següents: *Gut permeability AND microbiome AND inflammat* AND immun* AND brain*, i *Gut permeability AND tight junctions AND brain AND immun**. Cal dir que en la segona pàgina abans d'iniciar la recerca s'ha seleccionat la “*Colección principal de Web of Science*” i s'han utilitzat les següents col·leccions: *Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED)*, *Social Sciences Citation Index (SSCI)*, *Conference Proceedings Citation Index-Science (CPCI-S)* i *Conference Proceedings Citation Index-Social Science & Humanities (CPCI-SSH)*. Així finalment s'han seleccionat 44 articles.

El buidatge dels articles s'ha realitzat de manera qualitativa classificant els articles segons grups temàtics que corresponen als apartats que té l'informe. La selecció de la informació continguda en els articles útil pel treball s'ha decidit en funció dels aspectes següents: les paraules que el mateix article estableix com a claus, els objectius que es plantegen, els mateixos apartats que té cada article i el contingut d'aquests.

3. Resultats

3.1. Estructures i factors implicats en la permeabilitat intestinal

3.1.1. A nivell del sistema digestiu

L'epiteli intestinal és la barrera més llarga de l'organisme humà en contra els agents ambientals externs. Està formada per diversos tipus cel·lulars, els més importants dels quals són: els enteròcits, les cèl·lules caliciformes, les cèl·lules enteroendocrines, les cèl·lules Microfold i les cèl·lules Paneth (Pigrau et al., 2016).

L'augment de la permeabilitat intestinal es produeix per una disfunció en la barrera intestinal resultat del dany de les connexions entre enteròcits (un dels tipus de cèl·lules epitelials de l'intestí, encarregades d'absorbir els nutrients i majoritàriament de formar la barrera). Els complexos d'unió entre aquestes cèl·lules estan formats per diferents elements: les *tight junctions* (TJs, en català: unions estretes), les unions adherents i els desmosomes (Pigrau et al., 2016). Concretament, la permeabilitat intestinal depèn i està controlada sobretot per les TJs que connecten les cèl·lules adjacents de l'epiteli. Els estímuls inflamatoris poden incrementar la permeabilitat de la barrera epitelial de l'intestí si produeixen algun efecte en les proteïnes que formen les TJs (Wells et al., 2017).

Les TJs estan formades per diverses proteïnes complexes: les zonulines, ocludines i claudines, que participen en la permeabilitat intestinal de la barrera, localitzada entre el lumen intestinal i el medi extern, construint la unió entre els enteròcits. Tenen diferents funcions: (1) regulen el pas dels ions, aigua i d'altres molècules entre les cèl·lules, (2) mantenen la distribució polaritzada de lípids i proteïnes entre la membrana plasmàtica, i (3) controlen l'equilibri entre la tolerància immunològica de l'organisme i la resposta als antigens (Cheadle, Costantini, Lopez, Bansal, Eliceiri i Coimbra, 2013; Karakuła-Juchnowicz et al., 2016; Martínez, González-Castro, Vicario i Santos, 2012; Katzenberger, Ganetzky i Wassarman, 2015).

Les TJs també estan formades per molècules d'adhesió i d'unió (*junctional adhesion molecules* [JAM]) (Pigrau et al., 2016). Les unions intercel·lulars estan connectades a un citoesquelet d'actina i miosina a través d'adaptadors citoplasmàtics com les proteïnes zònula occludens-1 (ZO-1) i les catenines que s'encarreguen de mantenir l'estabilitat de les unions (Cheadle et al., 2013; López-Posadas, Stürzl, Atreya, Neurath i Britzen-Laurent, 2017; Martínez et al., 2012). També és important el paper de les GTPases que s'encarreguen de regular la interacció entre les unions intercel·lulars i els complexos d'actina i miosina (sobretot les cadenes lleugeres de miosina), i per tant, la plasticitat del citoesquelet en el qual se sustenta la barrera (López-Posadas et al., 2017). Per això,

L'augment de la permeabilitat intestinal, és a dir, quan la barrera intestinal falla per alguna lesió greu en l'organisme s'associa amb una disminució d'aquestes proteïnes, ja que són les encarregades de mantenir estables les *TJs*, per tant, ocorre per la pèrdua del citoesquelet que les sustena (Cheadle et al., 2013; Martínez et al., 2012). Els factors que acostumen a danyar les *TJs* són: l'estrès psicològic, la inflamació produïda per les citoquines proinflamàtòries, la disbiosi bacteriana, l'estrès oxidatiu, entre d'altres (Karakuła-Juchnowicz et al., 2016).

3.1.2. A nivell del sistema nerviós i el cervell

El Sistema Nerviós Entèric (SNE), està connectat principalment amb el cervell a través del nervi vague controlat involuntàriament pel Sistema Nerviós Autònom (SNA). El formen les neurones entèriques i les cèl·lules gials entèriques encarregades dels reflexos locals, com el complex de migració motora i els reflexos peristàltics. Sota el seu control hi ha les neurones aferents primàries intrínseques i les projeccions de sinapsis dendrítiques amb neurones motores i interneurons, és així com a través d'aquestes cèl·lules que estan connectades amb el nervi vague arriba la informació al cervell. Les neurones motores entèriques excitadores primàries i les interneurons són colinèrgiques. Però també hi ha neurones entèriques dopaminèrgiques que inhibeixen la motilitat intestinal i també estan distribuïdes al llarg del tracte gastrointestinal (Mulak i Bonaz, 2015).

Les cèl·lules epitelials de l'intestí es comuniquen amb el SNE mitjançant la producció de metabòlits actius. Alhora, també és a partir d'aquestes substàncies com els bacteris intestinals estimulen directament les neurones aferents del SNE i envien senyals al cervell a través del nervi vague, podent alterar així els circuits neuronals (Galland, 2014; Pigrau et al., 2016).

La substància més important és la serotonina, atès que molts bacteris sintetitzen l'aminoàcid triptòfan, precursor d'aquesta. Això fa que sigui una de les substàncies que les cèl·lules intestinals produeixin en major quantitat i que sobretot es trobi al tub digestiu en una alta concentració, i s'encarrega d'activar els reflexos entèrics de control intestinal peristàltic o també la secreció de mucosa. A més a més, hi ha altres enzims bacterians que produeixen metabòlits neurotòxics com el D-làctic o l'amoníac i les cadenes curtes d'àcids grassos (Galland, 2014).

El nervi vague, concretament, informa sobre la osmolaritat luminal, els nivells de carbohidrats, canvis mecànics de la mucosa, la presència de productes bacterians, i també transmet el dolor visceral a través de les clàssiques vies simpàtiques aferents (Pigrau et al., 2016).

Per altra banda, els efectes protectors de les cèl·lules gials entèriques impliquen la substància s-nitrosoglutatió (en anglès *s-nitrosoglutathione*, GSNO) que l'alliberen per prevenir que les cèl·lules epitelials de l'intestí pateixin qualsevol invasió bacteriana a través de la regulació de l'expressió de les proteïnes encarregades de formar les connexions entre les *TJs* i reduir la fosforilació de les cadenes lleugeres de miosina

(Cheadle et al., 2013; Neunlist, Van Landeghem, Mahé, Derkinderen, Des Varannes i Rolli-Derkinderen, 2013). També el factor neurotròfic derivat de les cèl·lules glials (*glial-cells-derived neurotrophic factor*, GDNF) necessari per mantenir la homeòstasi en la mucosa intestinal, en part, prevenint el TNF- α i la mort de les cèl·lules epitelials de l'intestí. Així, les cèl·lules glials poden ser una font de citoquines com la interleucina 6 (Neunlist et al., 2013).

Per tant, els neuromoduladors del SNE poden afectar a la permeabilitat intestinal modificant la producció de les proteïnes que formen les *TJs*, com la substància P i la neuroquinina A, entre d'altres. També es creu que afecten a la mucosa intestinal. Alguns neuropèptids com la substància P o el pèptid relacionat amb el gen de la calcitonina activen els fibroblasts i/o els mastòcits i incrementen la recuperació de la mucosa intestinal (Neunlist et al., 2013).

3.1.3. A nivell del sistema immunitari

La microbiota intestinal interactua amb l'eix HPA i els mastòcits que depenen d'aquest mecanisme. Els pèptids bacterians indueixen els macròfags i les cèl·lules T a produir citoquines (interleucina-1 β i TNF- α) sobretot a través dels LPS. Aquesta part conforma el paper del sistema immunitari innat, però també disposem d'un sistema immunitari adaptatiu que respon a agents específics que tenen antígens específics amb respostes immunitàries concretes mitjançant anticossos específics, davant la qual es reacciona perquè sinó pot produir una disfunció del SNC a través de reaccions autoimmunitàries causades pels bacteris (Galland, 2014).

A ambdós branques del sistema immunitari hi participen cèl·lules immunitàries com: limfòcits T i B, mastòcits, cèl·lules dendrítiques, macròfags, i també anticossos IgA que se segreguen al plasma. Tots interactuen conjuntament per mantenir l'equilibri immunitari contra els antígens localitzats a l'intestí i preservar la homeòstasi de la barrera (Martínez et al., 2012).

La barrera intestinal té un paper crucial que consisteix en separar la microbiota del lumen. La capa de mucosa està formada per mucines i lípids que limiten l'exposició de les cèl·lules epitelials de l'intestí als agents ambientals externs (antígens de bacteris, toxines, entre d'altres) atès que es troba a sobre d'aquestes cèl·lules i és on s'hi allotja la microbiota (Martínez et al., 2012). La seva funció és facilitar el transport gastrointestinal de nutrients i protegir el sistema de la invasió bacteriana. És en aquesta mucosa intestinal on s'hi produeix una secreció l'Ig, sobretot del tipus A (IgA), cèl·lules T reguladores i pèptids antimicrobians que recobreixen la capa formada per les cèl·lules epitelials i contribueixen a l'exclusió dels bacteris d'aquesta superfície (Kelly, Kennedy, Cryan, Dinan, Clarke i Hyland, 2015; Wells et al., 2017). Aquesta capa de mucosa varia al llarg del tracte gastrointestinal, atès que és a on es disposa la flora intestinal, per tant, els bacteris intestinals coneguts en conjunt com a microbiota, van variant en concentració i quantitat al llarg d'aquest òrgan (Pigrau et al., 2016).

En cossos sans la interacció entre la microbiota i l'intestí de l'organisme està equilibrada, però en moltes patologies intestinals aquesta interacció està inclinada cap a un dels dos factors cosa que contribueix al procés patològic. Els canvis crònics en la permeabilitat intestinal es considera que contribueixen en la patologització de moltes malalties intestinals permetent a antígens o estímuls inflamatoris arribar fins a la làmina pròpia de l'intestí i pertorbar la homeòstasi. El deteriorament en el funcionament de la barrera intestinal podria incrementar i perllongar l'activació immunitària de la mucosa, i consegüentment incrementar la senyalització sensorial aferent dels dolors abdominals (Wells et al., 2017).

3.2. Model de relació permeabilitat intestinal-cervell-sistema immunitari

L'aparell digestiu, concretament l'intestí, el sistema nerviós, coordinat pel cervell, i el sistema immunitari interactuen mútuament mitjançant diverses substàncies que intervenen en aquests mateixos sistemes i òrgans i en tot l'organisme.

El model bidireccional intestí-cervell té 5 components importants: la microbiota intestinal, l'epiteli intestinal, el SNE, el metabolisme i el cervell. A més a més, de la mucosa intestinal com a sistema immunitari i capa que allotja la microbiota. Els mediadors importants d'aquesta relació són: la serotonina, altres molècules monoaminèrgiques, opioides, complexos endocannabinoides, el SNA, l'eix HPA, hormones intestinals, citoquines i d'altres molècules derivades del metabolisme intestinal, com els factors de creixement (Wells et al., 2017).

Una disfunció intestinal podria permetre a la microbiota portar l'òrgan intestinal cap a un estat proinflamatori amb implicacions per la resta de l'organisme, sobretot pel cervell, degut a la disbiosi d'aquesta microbiota i/o un sobrecreixement dels bacteris intestinals i un increment de la permeabilitat intestinal podrien induir una inflamació sistemàtica, i alhora, l'activació de les cèl·lules del SNE podrien contribuir a la iniciació del procés. A més a més, el sistema immunitari adaptatiu s'hauria de veure activat per proteïnes o productes bacterians que reaccionen amb els antígens humans. Així doncs, l'increment de la permeabilitat intestinal pot precedir una inflamació de la mucosa intestinal que induiria una resposta inflamatòria que culminaria en un cicle creixent entre respostes inflamatòries i disfunció de la barrera. Això podria portar al manteniment d'un grau exacerbada de resposta inflamatòria. Altrament, la inflamació sistemàtica podria portar a un increment major de la permeabilitat de la barrera intestinal i això provocar encara més translocació bacteriana o de productes i metabòlits dels bacteris intestinals amb una consegüent major evolució de la inflamació sistemàtica (Kelly et al., 2015; Mulak i Bonaz, 2015). En definitiva, canvis en la microbiota podrien causar alteracions en el funcionament de la barrera intestinal i la permeabilitat d'aquesta, afectant les cèl·lules epitelials de l'intestí, el sistema immunitari i el SNE (Mulak i Bonaz, 2015).

Es relaciona l'estrès, més concretament un ampli rang de condicions estressants, amb la pèrdua de la integritat de la barrera intestinal degut al dany que provoca a la mucosa gàstrica atès que activa els mastòcits d'aquesta mucosa i fa que s'incrementi la

producció de citokines proinflamàtores i d'altres mediadors endocrins i humorals com les interleucines 8, 1 β i 6 (Brzozowski et al., 2016).

Per altra banda, tan la branca simpàtica com la parasimpàtica del SNA i l'eix HPA poden influir directament en la microbiota a partir de senyals químiques o nervioses a través del SNE. En organismes amb alguna patologia l'increment de la permeabilitat intestinal, causat per l'estrès o la inflamació, permeten als productes bacterians i als mediadors inflamatoris arribar al nervi vague i al torrent sanguini i així comunicar-se amb el cervell. Tot i la gran quantitat de conseqüències a llarg termini que té un funcionament disruptiu de l'eix cervell-intestí-microbiota, el sistema gastrointestinal és resiliència als canvis de la microbiota induïts per tractaments amb antibiòtics, l'estrès, entre d'altres múltiples causes (Rhee, Pothoulakis i Mayer, 2009).

La importància de la microbiota en el manteniment de l'estat de salut en les patologies porta a l'estudi dels mecanismes d'interacció que té amb l'organisme. Els bacteris gram-negatius estan involucrats en l'alliberació de molècules, a vegades en vesícules, en contacte directe amb les cèl·lules humanes. Aquestes s'anomenen vesícules de membrana externa (outer membrane vesicles, OMV) i contenen una gran varietat de molècules d'entre elles els LPS, les proteïnes mediadores d'adhesió i invasió de cèl·lules, i fragments de material genètic. Aquestes vesícules poden realitzar llargs recorreguts per la sang i arribar a òrgans com el cervell. Les vesícules de membrana externa interactuen amb el sistema immunitari innat i poden actuar com a mediadors proinflamatoris o també antiinflamatoris, en funció de les condicions ambientals. Poden activar les cèl·lules immunitàries T i la producció d'interleucina 6 i de IgM. Els bacteris gram-positius també poden alliberar vesícules, però han estat menys estudiades (Muraca, Putignani, Fierabracci, Teti i Perilongo, 2015).

Específicament, els LPS que el cos identifica com a molècules associades a patògens són identificats per les cèl·lules immunitàries, com els macròfags. Això resulta en una activació de citokines proinflamàtores, com interleucina 1 i TNF- α , implicades en la patogènesi dels problemes depressius. Els LPS són productes dels bacteris intestinals (es desprenen de les membranes dels bacteris normalment gram-negatives, sobretot *Bacteroidetes* i *Proteobacteria*) que poden creuar la barrera epitelial i a través de vesícules extracel·lulars entrar al lumen intestinal. Aquestes activen les cèl·lules T que s'alliberen a la sang i hi circulen, així arriben a tot el cos, podent travessar la BHE, entrar al cervell i induir una resposta neuroinflamatòria. Les condicions inflamàtores fan que encara augmenti més la permeabilitat de la BHE (Muraca et al., 2015).

També són els neuropèptids Y i el pèptid intestinal vasoactiu (*vasoactive intestinal peptide*, VIP) produïts per les neurones del SNE, els que activen aquest mateix sistema per regular la senyalització inflamatòria. Aquests neuropèptids activen les cèl·lules immunitàries com els macròfags (relacionats amb la producció d'interleucines 12 i 4, el TNF- α , i l'òxid nítric), els neutròfils (indueixen l'alliberament d'interleucines 6 i 1 β) i limfòcits (relacionats amb la producció d'interleucines 4 i IFN- γ), així es produeix la comunicació bidireccional entre ambdós sistemes, i s'aconsegueix modular la

inflamació de l'intestí a través de processos com la diferenciació i mitogènesi dels limfòcits, la fagocitogènesi, la recaptació de neutròfils, la producció de citoquines la disrupció de l'epiteli i la disfunció de les *TJs* de la barrera intestinal i també la mort cel·lular (Chandrasekharan, Nezami i Srinivasan, 2013).

3.3. Malalties relacionades amb l'eix permeabilitat intestinal-cervell- sistema immunitari

3.3.1. En malalties del mateix aparell digestiu i/o del tracte intestinal

Recentment s'han associat alguns neuropèptids segregats per les neurones entèriques amb la malaltia intestinal inflamatòria. L'alteració en la producció i/o alliberació dels neuropèptids Y i el pèptid intestinal vasoactiu (*vasoactive intestinal peptide*, VIP) provoca la disfunció de les *TJs* de la barrera intestinal i indueix l'activació del sistema immunitari en la colitis. Altrament, problemes en aquesta barrera poden afectar la fagocitosi dels patògens, la secreció i la recaptació de nutrients, alterant així la homeòstasi de la permeabilitat de la barrera i incrementant la susceptibilitat de patir una patologia com la malaltia intestinal inflamatòria. En aquest cas, l'estrès es contempla com un factor important causant dels brots que es pateixen en aquesta malaltia o en la síndrome de l'intestí irritable, degut als desordres que provoca en l'epiteli de l'intestí i consegüentment en la permeabilitat intestinal (Chandrasekharan et al., 2013).

De manera paral·lela, la síndrome de l'intestí irritable té múltiples causes. El millor model explicatiu se centra en l'inici de la malaltia en l'intestí. Algunes persones presenten una predisposició genètica a tenir una microbiota susceptible a infeccions o a altres antígens ambientals que l'alteren i promouen un increment de la permeabilitat intestinal. Així doncs, cal contemplar la possibilitat d'una disrupció bacteriana que afecta la barrera intestinal i causa una resposta immunològica que provoca inflamació per la producció de mastòcits i un mal funcionament dels mecanismes que regulen la permeabilitat intestinal. La disfunció de la barrera intestinal es relaciona amb una disminució de les proteïnes zònula occludens-1, associades a una activació dels mastòcits (Martínez et al., 2012; Martínez et al., 2013).

A més a més, els pacients amb la malaltia presenten un elevat nombre de cèl·lules immunitàries en la mucosa intestinal. L'alteració d'aquesta porta a una resposta de les cèl·lules T-ajudants, que al seu torn promouen la inflamació i la pèrdua de homeòstasi immunitària, provocant un increment en la producció de mastòcits. Aquests canvis, indueixen a través de mecanismes i rutes perifèriques una hipersensibilitat visceral de l'intestí i a nivell secundari, anormalitats motores, i la producció de citoquines, mastòcits i cèl·lules T, que també podrien arribar a tot l'organisme, inclòs el cervell, i estarien implicats en l'ansietat i altres símptomes que acompanyen la malaltia i no són gastrointestinals, com la fatiga i els dolors generalitzats. Alhora, també hi ha una producció d'histamina i serotonina que activa les neurones del SNE i contribueix a la hipersensibilitat visceral (Holtmann, Ford i Talley, 2016; Lee K. N. i Lee O. Y., 2014; Theodorou, Belgnaoui, Agostini i Eutamene, 2014).

A més a més, també s'ha de tenir en compte el paper de l'estrès, o d'altres disruptors psicològics, com viure esdeveniments estressants en edats primerenques, fets que són factors de risc per desenvolupar la síndrome de l'intestí irritable, per la seva associació amb canvis en l'eix HPA que també està reactiu en la malaltia. Els elements estressants incrementen la presència del factor alliberador de corticotropina (CRF) per iniciar una resposta davant l'estímul. Això fa augmentar la permeabilitat de la barrera produint una cascada d'activitat immunitària a través dels mastòcits, el TNF- α i l'associació amb les ocludines que fa desestructurar les *TJs* (Pigrau et al., 2016). També s'haurien de tenir en compte altres escenaris, on la malaltia apareix per l'activació d'altres mecanismes, després d'una infecció i/o per la mort parcial de la microbiota (Holtmann et al., 2016; Lee K. N. i Lee O. Y., 2014).

La síndrome de l'intestí irritable la pateixen el doble de dones que homes. Aquesta diferència en la prevalença es podria relacionar amb diferències induïdes pel sexe. Les dones amb la malaltia reporten tenir un cicle menstrual més fort (dismenorrea, sagnats severos, dolor abdominal sever, estrenyiment) i tenen major comorbiditat amb la fibromiàlgia, migranyes, dolor pèlvic crònic, endometriosis i la síndrome de l'ovari poliquística. A més a més, les concentracions de serotonina varien en funció del cicle menstrual de les pacients i els estrògens poden modular el funcionament gastrointestinal no només actuant a nivell del SNC, també del SNE. S'hipotetitza que les hormones masculines podrien ser protectores davant d'aquesta malaltia, ja que la testosterona correlaciona negativament amb el dolor del tracte gastrointestinal (Pigrau et al., 2016).

Per altra banda, la microbiota juntament amb els mediadors lipídics endògens actuen en els receptors endocannabionides implicats en el control de la ingesta d'aliments i el balanç energètic, i també en la regulació de la inflamació de l'intestí i del teixit adipós, on s'han trobat molècules proinflamàtores (TNF- α i interleucines 1 i 6) infiltrades com a explicació de la inflamació que es dona en la obesitat (Cluny, Reimer i Sharkey, 2012; Schachter et al., 2017; Scheithauer, Dallinga-Thie, de Vos, Nieuwdorp i van Raalte, 2016).

Altrament, l'estrès psicològic crònic a curt termini en models de ratolí amb obesitat promou efectes i canvis duradors centrals i sistemàtics que poden aparèixer setmanes després de l'aparició de la font estressant. Això, juntament amb una dieta rica en grasses i carbohidrats és clau en l'aparició de la síndrome metabòlica que normalment va acompanyada d'una resposta central que activa mecanismes inflamatoris i contribueix sinèrgicament cap a una resistència a la insulina i una hipercolesterolèmia, i també modula els factors immunitaris en òrgans com el cervell i el fetge. Alhora, promou la disbiosi de la microbiota i induïx la inflamació de l'intestí, incrementa la permeabilitat intestinal per una desregulació de les *TJs* que formen la barrera, i altera l'eix vagal com a ruta de comunicació entre l'intestí i el cervell.

Aquests dos factors (estrès i dieta) conjuntament també s'han associat amb l'arteriosclerosi, la malaltia del fetge gras no alcohòlic i diverses malalties cardiovasculars. En l'estudi realitzat per de Sousa Rodrigues i els seus col·laboradors es

demostra que en ratolins, una dieta rica en grasses i carbohidrats i 15 minuts d'estrès s'associen a una inflamació perifèrica suficient per canviar l'expressió de les citokines inflamatòries en l'hipotàlem i l'hipocamp, aquest últim més concretament es relaciona amb un increment de les interleucines 4 i 5. (de Sousa Rodrigues et al., 2017; Scheithauer et al., 2016; Sen et al., 2017).

Per tant, la obesitat s'associa amb una lleu inflamació crònica en els teixits perifèrics i la circulació i també en el cervell. A més a més, molts aliments que tenen àcids grassos saturats ja es consideren en si proinflamatoris, ja que incrementen la producció de metabòlits bacterians com els LPS fruit d'aquesta dieta i són un factor que podria participar en la inflamació crònica de les persones amb obesitat. Els aliments alts en greixos també poden afectar a la BHE i augmentar-ne la permeabilitat. Aquest estil d'alimentació redueix l'expressió de les proteïnes zònula occludens-1, així es perd l'estructura formada per les *TJs* en la barrera intestinal i augmenta la permeabilitat d'aquesta (Schachter et al., 2017). Diversos estudis indiquen que la disminució de l'adipositat s'associa amb l'increment de diversitat en la microflora (Galland, 2014). S'hipotetitzava que la translocació bacteriana ocorre després de l'inici dels problemes metabòlics, no n'és la causa, però sí que és important en el curs clínic (Scheithauer et al., 2016).

En definitiva, la ingesta d'una dieta rica en greixos i carbohidrats provoca canvis en la microbiota, que possiblement incrementen la quantitat de LPS i de citokines proinflamatòries que incrementen l'activitat del nervi vague de l'intestí cap al cervell. Això passa perquè la inflamació gastrointestinal induïda per la disbiosi de la microbiota provoca un increment en la permeabilitat intestinal que permet el pas dels LPS i d'altres senyals proinflamatòries a través del lumen intestinal i la barrera mucosa (la làmina pròpia). La circulació de LPS per la sang provoca una inflamació sistemàtica, altera el funcionament del fetge, la ingesta d'aliments i la recaptació de nutrients, i promou l'augment de pes i la obesitat, i també activa les neurones aferents del nervi vague. Això desencadena una resposta inflamatòria en diferents teixits. L'increment de mastòcits que es produeix correlaciona amb els canvis en la microbiota i la comunicació alterada entre l'intestí i el cervell (Sen et al., 2017).

3.3.2. En malalties del cervell

Primer de tot, cal fer incís en la BHE, sobretot en edats crítiques del desenvolupament cerebral. La barrera intestinal protegeix l'organisme en contra dels patògens i toxines que s'ingereixen amb el menjar, i la BHE protegeix el SNC dels patògens i toxines que circulen per la sang. Tot i ser barreres que protegeixen diferents teixits, ambdues tenen una estructura molt similar. Les dues es regulen a partir de les interaccions amb les cèl·lules properes i els estímuls ambientals, i pateixen una disrupció en condicions patològiques. Altrament, si una de les barreres no fa la seva funció pot permetre que substàncies i molècules arribin a l'altra barrera, per tant, es poden influir mútuament, i també a d'altres barreres de l'organisme. Una de les diferències entre elles són els estímuls que les poden afectar. La falta de microbiota s'associa amb un augment de la

permeabilitat de la BHE i amb l'alteració de les proteïnes que conformen les *TJs* que també uneixen les cèl·lules estructurals d'aquesta barrera. L'estrès pot afectar la integritat de la barrera intestinal a través de l'acció del SNE que activa a les cèl·lules gials entèriques i la producció de mastòcits i cèl·lules enterocromafines. L'efecte de l'activació de les cèl·lules gials i les cèl·lules enterocromafines és local, però la desgranulació dels mastòcits i la seva activació pot produir una resposta inflamatòria sistemàtica i arribar a afectar la permeabilitat de la BHE. Així, es tindrien alterades les dues barreres. Llavors, els mastòcits al traspasar la BHE i poder migrar cap al cervell podrien mediar en una neuroinflamació relacionada amb diverses malalties com els trastorns de l'espectre autista, l'ansietat, les al·lèrgies i la intolerància a certs aliments (Braniste et al., 2014; Daneman i Rescigno, 2009).

Altrament, s'ha demostrat el rol crític de l'ambient en el desenvolupament de la BHE durant els primers anys de vida tant en humans com en animals. S'ha observat com les adversitats immunològiques prenatales com les infeccions i també les inflamacions maternes durant l'embaràs augmenten el risc de patir trastorns del neurodesenvolupament. La inflamació sistemàtica de la placenta que es produeix pot ser un factor mediador subjacent en el desenvolupament de disrupcions en el funcionament metabòlic i immunitari en el futur de l'organisme. Així mateix, també s'ha relacionat amb les infeccions que poden es patir durant els primers anys d'infància. Tot això pot portar al nou organisme a patir una exposició primerenca a citokines inflamatòries específiques, i a l'expressió anòmala de factors inflamatoris a nivell cerebral. L'activació immunitària prenatal pot causar una hiperactivitat del sistema nerviós simpàtic i al seu torn, disminuir el funcionament del sistema nerviós parasimpàtic. Aquesta hiperactivació es relaciona amb un increment de la secreció noradrenalina i corticosterona. Una prolongada secreció d'aquests factors relacionats amb l'estrès afecta negativament al tracte gastrointestinal, concretament a la microbiota, a la permeabilitat intestinal i a la secreció de cèl·lules i factors immunitaris. Alhora, la disminució de l'activitat del sistema nerviós parasimpàtic contribueix al desenvolupament alterat de respostes inflamatòries en el tracte gastrointestinal i en d'altres òrgans perifèrics. També disminueix la funció antiinflamatòria que es desenvolupa a través del nervi vague mitjançant l'alliberació d'acetilcolina que inhibeix la secreció de citokines proinflamatòries per les cèl·lules immunitàries perifèriques (Braniste et al., 2014; Labouesse, Langhans i Meyer, 2015).

En relació amb els problemes d'abús d'alcohol, la interacció directa de l'etanol amb les cèl·lules neuronals i immunitàries del cervell produeix una neuroinflamació i també una inflamació perifèrica. Més detalladament, l'etanol interactua amb l'intestí i desenvolupa una disbiosi intestinal i fent que s'incrementi la permeabilitat d'aquest, això permet que alguns fragments bacterians s'alliberin i arribin al torrent sanguini, cosa que indueix una resposta proinflamatòria en el sistema circulatori i als òrgans perifèrics, sobretot al fetge. Les citokines perifèriques o d'altres cèl·lules perifèriques activades poden creuar la BHE i així provocar la neuroinflamació que està associada als canvis d'humor, cognicions i comportaments. Aquest procés s'associa amb els símptomes per abús

d'alcohol com la depressió, l'ansietat i el desig d'alcohol (*alcohol-craving*). Més enllà, la interacció amb el sistema i mecanismes de l'estrès també podria participar en la simptomatologia de l'addicció, i interferir en el procés del son i alterar les habilitats per la interacció social (de Timary, Stärkel, Delzenne i Leclercq, 2017; Leclercq, de Timary, Delzenne i Stärkel, 2017).

En els trastorns de l'espectre autista (TEA) s'observa una neuroinflamació que podria ser fruit d'una forma diferent de regulació de l'eix cervell-intestí, que provoca una disfuncionalitat de la barrera intestinal i de la seva integritat, com també de la BHE. Així doncs, les molècules bacterianes podrien creuar la barrera intestinal danyada i provocar una reacció inflamatòria local i/o sistemàtica, i travessar la BHE per acabar desencadenant un trastorn de l'espectre autista si els subjectes hi tenen predisposició genètica. En pacients amb aquest trastorn no s'ha observat una major expressió de citoquines inflamatòries, però sí un increment en l'activació de la micròglia i els astròcits reactius, associats al dany neuronal i la neuroinflamació. A més a més, s'ha trobat que en subjectes amb trastorn de l'espectre autista els gens associats amb la integritat i la funció de la BHE es regulen diferent, també que les proteïnes de les cèl·lules que formen la BHE estan alterades en aquest trastorn i alhora en l'esquizofrènia, i que en aquests pacients hi ha una disminució en la producció de proteïnes components de les *TJs* de l'intestí (Fiorentino et al., 2016).

En pacients amb Parkinson s'ha trobat a l'inici de la malaltia un increment de la permeabilitat intestinal, inflamació i desregulació de la microbiota, aspectes contribuïdors en la malaltia. Encara que no s'han trobat resultats per suggerir l'associació de la microbiota alterada amb un increment del risc de patir la malaltia, molts arguments apunten a l'afectació de l'intestí en el desenvolupament inicial de la malaltia, i alguns científics comencen a recolzar la hipòtesi que el procés patològic s'inicia a l'intestí i arriba fins al cervell (Goldman et al., 2014; Mulak i Bonaz, 2015). Concretament, es centren en una disrupció en la microbiota i en la resposta immunitària, relacionada amb la implicació dels peptidoglicans i també dels LPS, trobada en models animals de Parkinson. Els peptidoglicans mantenen l'equilibri en la microbiota intestinal regulant les respostes immunitàries dels bacteris. Però quan aquests funcionen de manera defectuosa, probablement per errors en la seva síntesi, no regulen el medi intestinal, i llavors és quan els LPS travessen la barrera intestinal i provoquen una reacció immunitària (Goldman et al., 2014).

Per altra banda, el desenvolupament de símptomes depressius es relaciona amb una certa inflamació i una major permeabilitat intestinal que permet als productes dels bacteris com els LPS penetrar cap a la sang i arribar fins al cervell travessant la BHE. Això activa el sistema immunitari induint la producció d'Ig G, M i A (anticossos en contra d'aquestes molècules) i l'alliberació de citoquines proinflamatòries. Altrament, es coneix que els canvis de comportament típics de la depressió són resultat de l'efecte de les citoquines proinflamatòries produïdes en el SNC i perifèric. Això porta a una hiperactivació de l'eix HPA i a una alteració del metabolisme dels neurotransmissors produint l'eliminació del triptòfan, el precursor de la serotonina, reduint així la seva

síntesi (Karakula-Juchnowicz et al., 2016; Schachter et al., 2017). L'estrès psicològic podria activar aquest eix HPA que regula la hipercortisolèmia en pacients amb depressió. Altes concentracions de cortisol directament suprimeixen el funcionament dels limfòcits B, que al seu torn suprimeix la producció d'anticossos IgG contra les proteïnes làctiques en pacients amb depressió, i indirectament fan que disminueixi el TNF- α , induint així símptomes depressius (Rudzki et al., 2017; Schachter et al., 2017).

De manera paral·lela, en un estudi que relaciona l'estrès amb l'edat s'observà com els ratolins més vells presentaven una major permeabilitat intestinal, que correlacionava directament amb una alta quantitat de citoquines proinflamatòries. D'aquesta manera es mostra com la microbiota està implicada en els processos d'envelliment i es relaciona amb la resposta a l'estrès (s'hi observa una major sensibilitat), el comportament ansiós, la inflamació i el deteriorament cognitiu. Els ratolins de més edat van presentar un eix HPA més lent en resposta a l'estrès, cosa que provoca una exposició més perllongada a la corticosterona. Alhora, aquest augment de glucocorticoides associat, també contribueix a l'increment de la permeabilitat intestinal. A més a més, la inflamació crònica sistemàtica que es produeix s'observa en els problemes neurodegeneratius i els dèficits cognitius associats amb l'edat, com la malaltia d'Alzheimer (Scott et al., 2017).

En esquizofrènia l'historial d'infeccions que ha patit l'organisme interactua amb el risc de desenvolupar una malaltia autoimmunitària. Les persones que pateixen esquizofrènia tenen un risc significativament major de desenvolupar una malaltia autoimmunitària, ja que l'esquizofrènia en té un fort component autoimmunitari. S'hipotetitzava que en aquesta malaltia s'hi troben relacionades les exorfines que són un pèptid opioide que es genera a l'intestí fruit de la digestió de la caseïna de la llet. Aquesta molècula penetra la barrera epitelial de l'intestí cap a la sang i això fa que es produeixin anticossos IgG en contra d'aquest pèptid fins i tot dins del cervell. Alhora, l'activació de la mucosa intestinal, amb funció immunitària, també podria portar a segregar anticossos IgA que podrien penetrar en el teixit de l'intestí i produir inflamació. Així, s'ha observat com les persones amb esquizofrènia tenen entre tres i quatre cops més anticossos que la població normal (Severance, Yolken i Eaton, 2016). A més a més, certs elements ambientals poden provocar una alteració de l'arquitectura del citoesquelet que sosté les *TJs*, afectant concretament a la proteïna claudina-5 i també a l'actina, cosa que fa augmentar la permeabilitat de la barrera intestinal i també afecta a la BHE. Altrament, els efectes anticolinèrgics dels antipsicòtics de primera i segona generació, en particular de la *clozapina*, contribueixen a un conjunt complex de problemes gastrointestinals com l'estrenyiment i la obstrucció de l'intestí. Això es relaciona amb l'alta comorbilitat que hi ha entre l'esquizofrènia i algunes malalties del tracte intestinal com la síndrome de l'intestí irritable i la celiaquia (Severance, Prandovszky, Castiglione i Yolken, 2015).

En pacients que han patit un traumatisme cranioencefàlic s'ha observat una reducció en l'expressió de les proteïnes ocludines, claudina-1 i zònula occludens-1 (ZO-1) implicades en les *TJs* fent que hi hagi un augment de la permeabilitat intestinal (Katzenberger et al., 2015). En aquests casos, els símptomes gastrointestinals més identificats en pacients amb traumatismes es troben en la mucosa intestinal, produint

úlceres, sagnats, intolerància a alguns aliments. Així, s'estableix una relació bidireccional entre la neurodegeneració cortical fruit de la lesió, l'activació d'astròcits, micròglia i macròfags del cervell, i l'augment de la permeabilitat intestinal per l'afectació de la mucosa. També s'ha observat que hi poden haver canvis en l'intestí que es donin per adaptar-se als nous estímuls derivats de la lesió cerebral (Ma et al., 2017). Per altra banda, els traumatismes de la medulla espinal també causen una profunda disbiosi de l'intestí que persisteix almenys 4 setmanes després de produir-se la lesió, tot i que la duració s'estima que és molt major atès que aquests problemes gastrointestinals s'acostumen a cronificar. Alhora, també es produeix un increment de la permeabilitat de la barrera epitelial de l'intestí (Kigerl, Hall, Wang, Mo, Yu i Popovich, 2016).

3.3.3. En malalties del sistema immunitari

S'ha relacionat als pacients que rebien quimioteràpia de diferents tipus amb un augment de la permeabilitat intestinal per una pobre funció de la barrera de mucosa de l'intestí, fet que causaria part de la mucositis associada que pateixen (Al-Dassooqi, Wardill i Gibson, 2014). En regions de l'intestí on hi ha mucositis s'ha vist un augment de bacteris patògens i de citoquines proinflamàtores com les *matrix-metall proteïnases* (MMPs) en la capa de mucosa de l'intestí. S'observa que les *TJs* perden la seva estructura en resposta a la quimioteràpia. El tractament fa que augmenti l'activitat de les MMPs que correlaciona amb l'augment de la permeabilitat de la barrera intestinal, perquè s'introdueixen entre les cèl·lules de la barrera, és a dir, entre les *TJs*, provocant que es creïn obertures (Al-Dasooqi et al., 2014).

En l'esclerosi múltiple s'hipotetitza que la microbiota és un factor potencial de risc ambiental, mediador en el procés inflamatori que produeix la desmielinització del SNC. Els factors ambientals implicats en determinar l'aparició i el curs de l'esclerosi múltiple inclouen haver patit una pèrdua immunitària, que pot haver estat causada per una infecció durant la infància, fumar, l'estrès o la obesitat. Altres factors de risc són la falta de vitamina D, l'exposició a antibiòtics i l'abús d'alcohol que també s'associen amb la disbiosi de la microbiota i la relacionen amb aquesta malaltia i d'altres autoimmunes (Joscelyn i Kasper, 2014).

En pacients amb la malaltia s'ha trobat una lleu translocació microbiana i una major permeabilitat intestinal. Aquesta translocació microbiana es mesura a partir dels LPS que es troben circulant en sang. Es creu que en persones amb esclerosi múltiple la microbiota regula aspectes del sistema immunitari, la BHE, la micròglia i els astròcits del SNC, a través d'algunes molècules, d'entre elles els àcids grassos de cadena curta. A nivell immunològic, la malaltia podria ser atribuïble en part a la reducció de bacteris que poden incrementar l'activitat de les rutes antiinflamàtores, i alhora, l'increment dels bacteris que augmenten l'activitat de les rutes proinflamàtores en el mateix sistema immunitari afectant a tot l'organisme i al SNC (Mirza i Mao-Draayer, 2017).

En l'esclerosi múltiple s'observa una sobreproducció de zonulines desencadenada per les glandines fruit de l'activació del factor receptor de creixement epidermal, entre d'altres, cosa que causa una desestructuració de les *TJs* i un increment de la

permeabilitat intestinal (Karakuła-Juchnowicz et al., 2016; Nouri, Bredberg, Weström i Lavasani, 2014). Això permet a moltes molècules arribar fins al torrent sanguini i allà provocar una resposta immunitària induint la producció d'IgG i provocant una sensibilitat a aquestes substàncies. Això produeix un augment de la resposta immunitària i conseqüentment s'indueix l'alliberació de citoquines proinflamàtores (Karakuła-Juchnowicz et al., 2016). Així doncs, l'augment de la permeabilitat intestinal que s'observa en aquests pacients pot ser conseqüència de les reaccions autoimmunitàries. Un cop s'ha iniciat el procés patològic es produeix una inflamació intestinal afavorint una diferenciació de les interleucines 17 i produint cèl·lules T. Aquest procés proinflamatori provoca la reducció de zonulines, induint així el desmuntatge de les *TJs* i incrementant, encara més, la permeabilitat intestinal. Aquest increment fa augmentar de manera perllongada l'exposició dels limfòcits als antígens microbiòtics, cosa que portar a cronificar i a fer sistemàtica la malaltia (Nouri et al., 2014).

En condicions normals, la microbiota exerceix un efecte predominantment positiu on afecta a les defenses immunitàries promovent la maduració de les cèl·lules que les produeixen. La seva principal funció és protegir l'organisme de diverses malalties, sent capaç de detectar el creixement de patògens i prevenir-ne el dany que puguin causar. Però tot i així, hi ha infeccions virals que s'aprofiten de la microbiota per fer el seu curs infecciós. El Virus de la Immunodeficiència Humana (VIH) implica patir una activació immunitària persistent que fa que les cèl·lules T siguin més susceptibles a infectar-se, això crea un cercle que es retroalimenta incrementant la producció d'interleucina 6, entre d'altres molècules inflamàtores. Aquesta malaltia produeix com a causa una translocació microbiana, així alguns productes microbians poden travessar i arribar fins al torrent sanguini. L'enzim IDO (indoleamina 2,3 dioxigenasa) és un modulador immunitari que es troba a les cèl·lules dendrítiques i als macròfags. La seva funció és respondre a les senyals inflamàtores, i s'activa a través d'una de les proteïnes que porta el VIH. Aquest enzim es produeix en la mucosa intestinal, i pot arribar a la sang i viatjar fins a múltiples òrgans, com el cervell. Així, durant la infecció per VIH la microbiota es veu afectada a nivell local al llarg del tracte gastrointestinal, cosa que fa canviar el sistema immunitari i activar als monòcits, cosa que pot portar el virus fins al SNC on la infecció es pot propagar mitjançant macròfags infectats. Alts nivells d'aquest enzim IDO en pacients amb VIH s'associen amb depressió i demència, atès que s'ha observat que trenca les molècules de triptòfan. Aquestes alteracions afavoreixen la inflamació que incrementa, encara més, la translocació microbiana (Vyboh, Jenabian, Mehraj i Routy, 2015).

3.3.4. En altres malalties d'altres sistemes de l'organisme

En el sistema reproductor la permeabilitat de la barrera dels testicles es relaciona amb la formació prepuberal del lumen d'aquest òrgan. Els productes derivats de la microbiota influeixen en el procés de maduració de les cèl·lules sertoli, és en la formació final del lumen dels testicles quan es considera que aquestes cèl·lules estan diferenciades, i que ja poden formar la barrera sang-testicles. Aquesta barrera protegeix l'espermatogènesi

dels factors externs perjudicials i tòxics. S'ha relacionat l'exposició a aquests factors amb la fallada en la formació, desenvolupament i funció d'aquesta barrera, i la disminució de testosterona, però no amb la reducció de la fertilitat masculina en ratolins. Paral·lelament, en ratolins femella sí que es relaciona amb la disminució de l'hormona luteïnitzant i la hormona fol·licle estimulant (Al-Asmarkh, et al., 2014).

3.4. Possibles tractaments i intervencions per les malalties en les quals la permeabilitat intestinal n'és un modulador

Els possibles tractaments que es plantegen a nivell gastrointestinal per aconseguir reestablir l'equilibri i la homeòstasi en la barrera intestinal són els probiòtics i els prebiòtics. Els primers són organismes vius beneficiosos per l'organisme. Normalment s'usa el *Lactobacillus* i el *Bifidobacterium* i també un complex de bacteris probiòtics (compost per una barreja de 8 espècies de bacteris vius diferents, que són: *Streptococcus salivarius subsp.*, *Thermophilis*, *Bifidobacterium* (*B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*), *Lactobacillus acidophilis*, *L. planarum*, *L. casei*, i *L. delbrueeki subsp. Bulgaricus*) per millorar les patologies associades amb la inflamació. A més, els probiòtics poden provocar aquest efecte dins del cos al canviar la manera en que el sistema immunitari es comunica amb el cervell. Concretament, ho aconsegueixen perquè redueixen l'activació immunitària microglial degut a la reducció de la recaptació de TNF- α i la secreció de monòcits en el cervell (D'Mello et al., 2015; Schachter et al., 2017).

Per altra banda, els prebiòtics són ingredients alimentaris que produeixen efectes beneficiosos en la microbiota de l'organisme tot i que no són digeribles pels enzims del tracte gastrointestinal humà. En són un exemple els fructooligosacàrids (FOS). També es podria proposar el transplantament fecal de microbiota (Schachter et al., 2017).

De manera paral·lela, el pèptid intestinal vasoactiu redueix la permeabilitat intestinal. S'ha vist que atenua els efectes disfuncionals que provoca en la barrera intestinal la bactèria *Citrobacter Rodentium* que es relaciona amb la colitis en ratolins (Chandrasekharan et al., 2013).

Així mateix, l'administració d'àcids grassos de cadena curta reforça la integritat de la BHE dels ratolins. També s'ha observat que transferir bacteris intestinals que produeixen metabòlits "bons" per la BHE fa disminuir la permeabilitat d'aquesta (per exemple: *Clostridium Tyrobutyricum* que sobretot produeix butirat i *Bacteroides Thetaiotaomicron* que produeix acetat i propionat) (Braniste et al., 2014).

En la síndrome de l'intestí irritable la disbiosi que pateixen molts pacients es podria reestablir amb l'administració d'un tractament amb probiòtics o antibiòtics i també amb una modificació de la dieta alimentària dels pacients amb productes que continguin o siguin probiòtics. En aquest cas, l'administració de probiòtics seria útil en la malaltia per modular la sensibilitat visceral i millorar el funcionament de la barrera intestinal i la immunitària. S'ha d'anar alerta amb els tractaments antibiòtics ja que poden provocar sensibilitat visceral i augmentar la presència de substància P en la mucosa intestinal. L'activació de la mucosa immunitària i la inflamació poden ser tractades amb agents

moduladors immunitaris. L'increment de la permeabilitat intestinal i la disfunció de la barrera és un target terapèutic potencial pels probiòtics com el *Lactobacillus* i el *Bifidobacterium* que ajuden a reduir el dolor abdominal i la inflor i/o distensió abdominal que pateixen alguns pacients amb la síndrome, però no es poden administrar massivament atès que sinó es produiria una bacterièmia, que ocorre quan hi ha presència de bacteris en la sang. Tot i així, la síndrome de l'intestí irritable no s'entén realment com una malaltia causada per la microbiota, i les alteracions en aquests bacteris intestinals es consideren una conseqüència del problema a causa dels canvis de motilitat i secreció intestinal produïts per la malaltia (Lee K. N. i Lee O. Y., 2014; Theodorou et al., 2014). També s'ha usat el tractament amb *L.farciminis* per prevenir la hipersensibilitat visceral que produeix l'estrès que encara fa augmentar més la permeabilitat intestinal, disminuint la fosforilació de les cadenes lleugeres de miosina (*myosin light chain*, MLC) responsables, en part, de formar el citoesquelet que sosté les cèl·lules epitelials de l'intestí i les *TJs* (Theodorou et al., 2014).

Molts estudis demostren que l'administració de probiòtics redueix l'increment de pes i la inflamació produïda per la dieta rica en greixos, i la obesitat consegüent que genera. Normalment s'usa el *Lactobacillus* i el *Bifidobacterium*. A més a més, també té efectes antidepressius perquè redueix els nivells d'interleucina 6 i de TNF- α . També es recomana l'administració de probiòtics com els fructooligosacàrids (FOS) (Schachter et al., 2017).

En el cas de la depressió amb l'ajuda de substàncies prebiòtiques o probiòtiques es podria eliminar els factors causants de la inflamació i contribuir així a la millora de la salut mental dels pacients. Així, l'eliminació en la dieta d'aliments que produeixen un increment d'IgG serviria per millorar la seva inflamació i la malaltia consegüent (Karakula-Juchnowicz et al., 2016).

En els traumatismes de la medul·la espinal s'observà que l'ús de probiòtics, sobretot de *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, incrementa l'activitat dels limfòcits T reguladors cosa que fa reduir la inflamació (Kigerl et al., 2016).

Per a l'esclerosi múltiple un possible tractament podria estar centrat en la microbiota com a element de regulació immunitària. Les teràpies podrien ser: transplantament fecal de microbiota, teràpia de transplantament substitutiu fecal, probiòtics i prebiòtics (Mirza i Mao-Draayer, 2017). L'estabilització de les alteracions de la microbiota podria millorar la malaltia provocant un reestabliment immunitari (Joscelyn i Kasper, 2014).

En el VIH l'ús de probiòtics i prebiòtics com a tractament incrementa la reconstitució i recuperació del funcionament de les cèl·lules T. Així es podria tractar la translocació microbiana i la consegüent inflamació que és produeix, i en definitiva, millorar el curs de la patologia (Vyboh et al., 2015).

Pel que fa al sistema reproductor s'observà que l'exposició de ratolins a factors tòxics amb els efectes que això comporta, es podrien contrarestar i també reestablir si s'exposaven al bacteri *Clostridium Tyrobutyricum* (CBUT) (Al-Asmakh et al., 2014).

4. Discussió

Al llarg del treball s'ha demostrat la importància principal de les *TJs* com a element estructural que construeix les connexions entre els enteròcits formant la barrera intestinal. Remarcant la importància de les proteïnes que les formen tan a la seva composició estructural com a la seva dinàmica (Cheadle et al., 2013; López-Posadas et al., 2017; Martínez et al., 2012; Pigrau et al., 2016; Wells et al., 2017).

Les cèl·lules epitelials de l'intestí i també les bacteries intestinals es comuniquen amb el SNE mitjançant la producció de metabòlits actius que estimulen directament les neurones aferents del SNE i envien senyals al cervell a través del nervi vague, podent alterar així els circuits neuronals. En aquest nivell, la substància més important en les neurones són l'acetilcolina i la dopamina, i en les bacteries és la serotonina, atès que moltes sintetitzen l'aminoàcid triptòfan, el seu precursor. També hi ha altres neuromoduladors (com el s-nitrosoglutatíó, el factor neurotròfic derivat de les cèl·lules gials, la substància P, la neuroquinina i el gen de la calcitonina, entre d'altres), és a dir, substàncies que de l'intestí afecten al mateix òrgan; a la mucosa intestinal i així a la permeabilitat, i que arriben fins al cervell (Galland, 2014; Mulak i Bonaz, 2015; Neunlist et al., 2013; Pigrau et al., 2016).

Conformant el sistema immunitari innat la microbiota intestinal interactua amb l'eix HPA i els mastòcits que depenen d'aquest mecanisme. Els pèptids bacterians indueixen els macròfags i a les cèl·lules T a produir citoquines diverses (com: interleucines, el TNF- α , entre d'altres) produint així, una activació immunitària de la mucosa intestinal. Per altra banda, disposem d'un sistema immunitari adaptatiu que respon a microbis específics que tenen antígens específics amb respostes immunitàries específiques mitjançant anticossos específics (sobretot IgA). Ambdós poden inflamar l'òrgan intestinal i augmentar la permeabilitat, i també el SNC i altres sistemes i òrgans de l'organisme (Galland, 2014; Kelly et al., 2017; Martínez et al., 2012; Pigrau et al., 2016; Wells et al., 2017).

L'aparell digestiu, concretament l'intestí, el sistema nerviós, coordinat pel cervell, i el sistema immunitari interactuen mútuament mitjançant diverses substàncies que intervenen en aquests mateixos sistemes i òrgans i en tot l'organisme. Els components més importants de l'eix permeabilitat intestinal-cervell-sistema immunitari són: la microbiota intestinal, l'epiteli intestinal; les *TJs* i la mucosa intestinal determinants de la permeabilitat intestinal, el sistema nerviós entèric i el cervell. Els mediadors més importants d'aquesta relació són: la serotonina, altres molècules monoaminèrgiques, vesícules de membrana externa que alliberen els bacteries (com els LPS), el sistema nerviós autonòmic (concretament el SNE allibera neuropèptids Y i el pèptid intestinal vasoactiu), l'eix HPA (alliberador de cortisol), metabòlits actius intestinals, citoquines i d'altres molècules immunitàries (com mastòcits, macròfags entre d'altres) i d'altres molècules de senyalització derivades del metabolisme intestinal, com els factors de creixement. També d'altres factors determinants com l'estrès; les condicions o esdeveniments estressants i d'altres disruptors psicològics, certs canvis o factors

ambientals (Brzozowski et al., 2016; Chandrasekharan et al., 2013; Kelly et al., 2015; Mulak i Bonaz, 2015; Muraca et al., 2015; Wells et al., 2017).

En general, els resultats indiquen que una disfunció intestinal podria permetre a la microbiota portar l'òrgan intestinal cap a un estat proinflamatori amb implicacions per la resta de l'organisme, sobretot pel cervell, degut a la disbiosi d'aquesta microbiota i/o un sobrecreixement de les bactèries intestinals i un increment de la permeabilitat intestinal que podrien induir una inflamació sistemàtica, i alhora, l'activació de les cèl·lules del sistema nerviós entèric podrien contribuir a la iniciació del procés. Així, l'increment de la permeabilitat intestinal pot precedir una inflamació de la mucosa intestinal que induiria una resposta inflamatòria que culminaria en un cicle creixent entre respostes inflamatòries i disfunció de la barrera, mantenint un grau exacerbat de resposta inflamatòria. Altrament, la inflamació sistemàtica podria portar a un increment major de la permeabilitat de la barrera intestinal i això provocar al seu torn, encara més translocació bacteriana o de productes i metabòlits de les bactèries intestinals amb una consegüent major evolució de la inflamació sistemàtica (Kelly et al., 2015; Mulak i Bonaz, 2015).

Es recull la hipòtesi que la majoria de malalties de l'aparell digestiu i del tracte intestinal podrien tenir un inici a aquest nivell relacionat amb la permeabilitat intestinal i la disbiosi bacteriana, tal i com s'ha explicat en l'apartat anterior, tenint múltiples causes que ho precedeixen. Així, s'hi ha relacionat la malaltia intestinal inflamatòria, la colitis, la síndrome de l'intestí irritable, l'obesitat i la síndrome metabòlica. Totes s'associen almenys amb una lleu inflamació crònica en alguns teixits i òrgans de l'aparell i d'altres parts de l'organisme (Chandrasekharan et al., 2013; Holtmann et al., 2016; Lee K. N. i Lee O. Y., 2014; Martínez et al., 2012; Martínez et al., 2013; Sen et al., 2017; Theodorou et al., 2014).

Altrament, pel que fa a malalties relacionades amb el cervell i el SNC, cal remarcar la importància de la barrera hematoencefàlica i també dels problemes immunològics; infeccions i inflamacions, que s'hi han patit al llarg de la vida, sobretot en edats crítiques del desenvolupament cerebral com a factor de risc per generar problemes conductuals i trastorns del neurodesenvolupament, com els trastorns de l'espectre autista i l'esquizofrènia. En relació amb d'altres afectacions com els problemes d'abús d'alcohol, la interacció directa entre l'etanol i les cèl·lules neuronals i immunitàries del cervell produeix una neuroinflamació i també una inflamació perifèrica. També en la malaltia del Parkinson s'ha relacionat el seu inici amb un increment de la permeabilitat intestinal, inflamació i desregulació de la microflora, aspectes proposats com a contribuïdors en la malaltia. Cosa que també s'ha relacionat amb el desenvolupament de símptomes depressius i en la depressió major, alhora, amb l'estrès i l'edat relacionant la inflamació crònica sistemàtica que es s'observa en els problemes neurodegeneratius i dèficits cognitius associats amb l'edat, com la malaltia d'Alzheimer, i també en traumatismes cranioencefàlic i de la medul·la espinal (Braniste et al., 2014; Daneman i Rescigno, 2009; de Timary et al., 2017; Fiorentino et al., 2016; Goldman et al., 2014;

Kigerl et al., 2016; Labouesse et al., 2015, Leclercq et al., 2017; Ma et al., 2017; Scott et al., 2017; Severance et al., 2016).

Per altra banda, quant a malalties del sistema immunitari, els pacients tractats amb quimioteràpia pateixen un augment de la permeabilitat intestinal provocant una pobre funció de la barrera de mucosa de l'intestí, cosa que provoca que pateixin mucositis. En l'esclerosi múltiple s'hipotetitza que la microbiota és un factor potencial mediador en el procés inflamatori que produeix la desmielinització del SNC, i s'ha trobat en els pacients una lleu translocació microbiana i permeabilitat intestinal. Això també s'ha observat en pacients amb VIH, on la infecció viral aprofita la microbiota per a realitzar el seu curs infecció (Al-Dasooqi et al., 2014; Joscelyn i Kasper, 2014; Mirza i Mao-Draayer, 2017; Vyboh et al., 2015).

Per acabar, els possibles tractaments que es plantegen a nivell intestinal per aconseguir reestablir l'equilibri i la homeòstasi en la barrera intestinal són els probiòtics i els prebiòtics. Els primers són organismes vius beneficiosos per l'organisme. Normalment sobretot s'usen el *Lactobacillus* i el *Bifidobacterium*. Els segons són ingredients alimentaris que produeixen efectes beneficiosos en la microbiota de l'organisme tot i que no són digeribles pels enzims del tracte gastrointestinal humà. També es podria proposar el transplantament fecal de microbiota. Així, s'han observat millores en malalties com al síndrome de l'intestí irritable, l'increment de pes, la depressió, els traumatismes de la medul·la espinal, l'esclerosi múltiple, el VIH i problemes en el sistema reproductor (D'Mello et al., 2015; Joscelyn i Kasper, 2014; Karakula-Juchnowicz et al., 2016; Kigerl et al., 2016; Lee K. N. i Lee O. Y., 2014; Schachter et al., 2017; Theodorou et al., 2014; Vyboh et al., 2015).

5. Limitacions

La principal limitació d'aquest treball és que la temàtica que es tracta és innovadora i el camp molt heterogeni, cosa que dificulta la comparativa entre articles i ha condicionat el buidatge d'aquests i la discussió.

Així, es proposa realitzar futures revisions sistemàtiques sobre la qüestió per ampliar els coneixements i integrar-los més en la Psicologia.

6. Conclusions

Aquesta revisió teòrica ha permès concloure que l'eix permeabilitat intestinal-cervell-sistema immunitari conforma un macrosistema de gran rellevància en la salut dels organismes, atès que participa i determina l'estat d'òrgans vitals, com el cervell, regulant part de les substàncies exògenes i endògenes que hi arriben, i per tant, dels efectes que hi tenen i les alteracions que s'hi produeixen.

Així mateix, la barrera intestinal com a moduladora del cervell i del sistema immunitari, que alhora, rep influències i retroalimentacions d'aquests òrgans i sistemes i també d'altres, té un paper rellevant en diverses de les malalties que es donen en aquests. Per això, s'hipotetitza que en pot ser un factor de risc, causal, de desenvolupament i de

manteniment, però també cal remarcar, anant més enllà, que és una estructura resilient, que podria ser una aliada a l'hora de combatre aquestes mateixes patologies que hi estan associades.

Per a la Psicologia és útil conèixer els mecanismes subjacents a aquest eix, però encara més, els efectes que té en l'estat d'ànim, les cognicions, els estats emocionals i les conductes, per tal de poder desenvolupar intervencions psicoterapèutiques que ho contemplin.

Amb tot això, encara cal seguir investigant i estudiant aquestes estructures i els factors participants, per entendre més detalladament els estats de "normalitat" i els "patològics" i poder continuar desenvolupant possibles tractaments més personalitzats i integradors.

Referències bibliogràfiques

- Ackerman, J. (2012). El ecosistema microbiano humano. *Investigación y ciencia*, 431, 16-23
- Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Le Paslier, D., Yamada, T., Mende, D.R., ... Bork, P. (2011). Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, 473, 174-180
- Black, P.H. (2002). Stress and the inflammatory response: A review of neurogenic inflammation. *Brain, Behavior, and Immunity*, 16, 622-653
- Reinberger, S. (2013). El estómago como regulador del ánimo. *Mente y cerebro*, 61, 40-43
- Tillisch, K., Mayer, E.A., Gupta, A., Gill, Z., Brazeilles, R., Le Nevé, B., ... Labus, J.S. (2017). Brain Structure and Response to Emotional Stimuli as Related to Gut Microbial Profiles in Healthy Women. *Psychosomatic Medicine*, 79(8), 905-913
- Smith, P.A. (2015). The tantalizing links between gut microbes and the brain. *Nature*, 526, 312-314

Resultats de la cerca bibliogràfica

- Al-Asmakh, M., Stukenborg, J. B., Reda, A., Anuar, F., Strand, M. L., Hedin, L., ... Söder, O. (2014). The gut microbiota and developmental programming of the testis in mice. *PLoS ONE*, 9(8). Disponible a <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103809>
- Al-Dasooqi, N., Wardill, H. R., & Gibson, R. J. (2014). Gastrointestinal mucositis: The role of MMP-tight junction interactions in tissue injury. *Pathology and Oncology Research*, 20(3), 485-491. Disponible a <https://doi.org/10.1007/s12253-013-9733-y>
- Braniste, V., Al-Asmakh, M., Kowal, C., Anuar, F., Abbaspour, A., Tóth, M., ... Pettersson, S. (2014). The gut microbiota influences blood-brain barrier

- permeability in mice. *Science Translational Medicine*, 6(263). Disponible a <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009759>
- Brzozowski, B., Mazur-Biały, A., Pajdo, R., Kwiecien, S., Bilski, J., Zwolińska-Wcisło, M., ... Brzozowski, T. (2016). Mechanisms by which Stress Affects the Experimental and Clinical Inflammatory Bowel Disease (IBD). Role of Brain-Gut Axis. *Current Neuropharmacology*, 14, 892–900. Disponible a <https://doi.org/10.2174/1570159X14666160404124127>
- Chandrasekharan, B., Nezami, B. G., & Srinivasan, S. (2013). Emerging neuropeptide targets in inflammation: NPY and VIP. *AJP: Gastrointestinal and Liver Physiology*, 304(11), G949–G957. Disponible a <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00493.2012>
- Cheadle, G. A., Costantini, T. W., Lopez, N., Bansal, V., Eliceiri, B. P., & Coimbra, R. (2013). Enteric Glia Cells Attenuate Cytomix-Induced Intestinal Epithelial Barrier Breakdown. *PLoS ONE*, 8(7), 1–11. Disponible a <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069042>
- Cluny, N. L., Reimer, R. A., & Sharkey, K. A. (2012). Cannabinoid signalling regulates inflammation and energy balance: The importance of the brain-gut axis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 26(5), 691–698. Disponible a <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.01.004>
- Daneman, R., & Rescigno, M. (2009). The Gut Immune Barrier and the Blood-Brain Barrier: Are They So Different? *Immunity*, 31(5), 722–735. Disponible a <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.09.012>
- de Sousa Rodrigues, M. E., Bekhbat, M., Houser, M. C., Chang, J., Walker, D. I., Jones, D. P., ... Tansey, M. G. (2017). Chronic psychological stress and high-fat high-fructose diet disrupt metabolic and inflammatory gene networks in the brain, liver, and gut and promote behavioral deficits in mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, 59, 158–172. Disponible a <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.08.021>
- de Timary, P., Stärkel, P., Delzenne, N. M., & Leclercq, S. (2017). A role for the peripheral immune system in the development of alcohol use disorders? *Neuropharmacology*, 122, 148–160. Disponible a <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.04.013>
- D’Mello, C., Ronaghan, N., Zaheer, R., Dicay, M., Le, T., MacNaughton, W. K., ... Swain, M. G. (2015). Probiotics Improve Inflammation-Associated Sickness Behavior by Altering Communication between the Peripheral Immune System and the Brain. *Journal of Neuroscience*, 35(30), 10821–10830. Disponible a <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0575-15.2015>
- Fiorentino, M., Sapone, A., Senger, S., Camhi, S. S., Kadzielski, S. M., Buie, T. M., ... Fasano, A. (2016). Blood–brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders. *Molecular Autism*, 7(1), 49. Disponible a <https://doi.org/10.1186/s13229-016-0110-z>

- Galland, L. (2014). The Gut Microbiome and the Brain. *Journal of Medicinal Food*, 17(12), 1261–1272. Disponible a <https://doi.org/10.1089/jmf.2014.7000>
- Goldman, S. M., Kamel, F., Ross, G. W., Jewell, S. A., Marras, C., Hoppin, J. A., ... Tanner, C. M. (2014). Peptidoglycan recognition protein genes and risk of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 29(9), 1171–1180. Disponible a <https://doi.org/10.1002/mds.25895>
- Holtmann, G. J., Ford, A. C., & Talley, N. J. (2016). Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 1(2), 133–146. Disponible a [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30023-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30023-1)
- Joscelyn, J., & Kasper, L. H. (2014). Digesting the emerging role for the gut microbiome in central nervous system demyelination. *Multiple Sclerosis Journal*, 20(12), 1553–1559. Disponible a <https://doi.org/10.1177/1352458514541579>
- Karakuła-Juchnowicz, H., Szachta, P., Opolska, A., Moryłowska-Topolska, J., Gałęcka, M., Juchnowicz, D., ... Lasik, Z. (2016). The role of IgG hypersensitivity in the pathogenesis and therapy of depressive disorders. *Nutritional Neuroscience*, 20(2), 1–9. Disponible a <https://doi.org/10.1179/1476830514Y.0000000158>
- Katzenberger, R. J., Ganetzky, B., & Wassarman, D. A. (2015). The gut reaction to traumatic brain injury. *Fly*, 9(2), 68–74. Disponible a <https://doi.org/10.1080/19336934.2015.1085623>
- Kelly, J. R., Kennedy, P. J., Cryan, J. F., Dinan, T. G., Clarke, G., & Hyland, N. P. (2015). Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9(October). Disponible a <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00392>
- Kigerl, K. A., Hall, J. C. E., Wang, L., Mo, X., Yu, Z., & Popovich, P. G. (2016). Gut dysbiosis impairs recovery after spinal cord injury. *The Journal of Experimental Medicine*, doi: jem.20151345. Disponible a <https://doi.org/10.1084/jem.20151345>
- Labouesse, M. A., Langhans, W., & Meyer, U. (2015). Long-term pathological consequences of prenatal infection: beyond brain disorders. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 309(1), R1–R12. Disponible a <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00087.2015>
- Leclercq, S., de Timary, P., Delzenne, N. M., & Stärkel, P. (2017). The link between inflammation, bugs, the intestine and the brain in alcohol dependence. *Translational Psychiatry*, 7(2), e1048. Disponible a <https://doi.org/10.1038/tp.2017.15>
- Lee, K. N., & Lee, O. Y. (2014). Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, 20(27), 8886–8897. Disponible a <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i27.8886>
- López-Posadas, R., Stürzl, M., Atreya, I., Neurath, M. F., & Britzen-Laurent, N. (2017). Interplay of GTPases and Cytoskeleton in Cellular Barrier Defects during Gut

- Inflammation. *Frontiers in Immunology*, 8. Disponible a <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01240>
- Ma, E. L., Smith, A. D., Desai, N., Cheung, L., Hanscom, M., Stoica, B. A., ... Faden, A. I. (2017). Bidirectional brain-gut interactions and chronic pathological changes after traumatic brain injury in mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, 66, 56–69. Disponible a <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.06.018>
- Martínez, C., González-Castro, A., Vicario, M., & Santos, J. (2012). Cellular and molecular basis of intestinal barrier dysfunction in the irritable bowel syndrome. *Gut and Liver*, 6(3), 305–315. <https://doi.org/10.5009/gnl.2012.6.3.305>
- Martínez, C., Lobo, B., Pigrau, M., Ramos, L., González-Castro, A. M., Alonso, C., ... Vicario, M. (2013). Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier. *Gut*, 62(8), 1160–1168. Disponible a <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302093>
- Mirza, A., & Mao-Draayer, Y. (2017). The gut microbiome and microbial translocation in multiple sclerosis. *Clinical Immunology*, 183, 213–224. Disponible a <https://doi.org/10.1016/j.clim.2017.03.001>
- Mulak, A., & Bonaz, B. (2015). Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World Journal of Gastroenterology*, 21(37), 10609–10620. Disponible a <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i37.10609>
- Muraca, M., Putignani, L., Fierabracci, A., Teti, A., & Perilongo, G. (2015). Gut microbiota-derived outer membrane vesicles: under-recognized major players in health and disease? *Discovery Medicine*, 19(106), 343–8. Disponible a <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26105697>
- Neunlist, M., Van Landeghem, L., Mahé, M. M., Derkinderen, P., Des Varannes, S. B., & Rolli-Derkinderen, M. (2013). The digestive neuronal-glia-epithelial unit: A new actor in gut health and disease. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 10(2), 90–100. Disponible a <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.221>
- Nouri, M., Bredberg, A., Weström, B., & Lavasani, S. (2014). Intestinal barrier dysfunction develops at the onset of experimental autoimmune encephalomyelitis, and can be induced by adoptive transfer of auto-reactive T cells. *PLoS ONE*, 9(9). Disponible a <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106335>
- Pigrau, M., Rodiño-Janeiro, B. K., Casado-Bedmar, M., Lobo, B., Vicario, M., Santos, J., & Alonso-Cotoner, C. (2016). The joint power of sex and stress to modulate brain-gut-microbiota axis and intestinal barrier homeostasis: Implications for irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology and Motility*, 28(4), 463–486. Disponible a <https://doi.org/10.1111/nmo.12717>
- Rhee, S. H., Pothoulakis, C. & Mayer, E. A. (2009). Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 6(5), 306–314. Disponible a <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2009.35.Principles>

- Rudzki, L., Pawlak, D., Pawlak, K., Waszkiewicz, N., Małus, A., Konarzewska, B., ... Szulc, A. (2017). Immune suppression of IgG response against dairy proteins in major depression. *BMC Psychiatry*, *17*(1), 268. Disponible a <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1431-y>
- Schachter, J., Martel, J., Lin, C.-S., Chang, C.-J., Wu, T.-R., Lu, C.-C., ... Young, J. D. (2017). Effects of obesity on depression: a role for inflammation and the gut microbiota. *Brain, Behavior, and Immunity*. Disponible a <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.08.026>
- Scheithauer, T. P. M., Dallinga-Thie, G. M., de Vos, W. M., Nieuwdorp, M., & van Raalte, D. H. (2016). Causality of small and large intestinal microbiota in weight regulation and insulin resistance. *Molecular Metabolism*, *5*(9), 759–770. Disponible a <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.06.002>
- Scott, K. A., Ida, M., Peterson, V. L., Prenderville, J. A., Moloney, G. M., Izumo, T., ... Cryan, J. F. (2017). Revisiting Metchnikoff: Age-related alterations in microbiota-gut-brain axis in the mouse. *Brain, Behavior, and Immunity*, *65*, 20–32. Disponible a <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.02.004>
- Sen, T., Cawthon, C. R., Ihde, B. T., Hajnal, A., DiLorenzo, P. M., de La Serre, C. B., & Czaja, K. (2017). Diet-driven microbiota dysbiosis is associated with vagal remodeling and obesity. *Physiology and Behavior*, *173*(October), 305–317. Disponible a <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.02.027>
- Severance, E. G., Yolken, R. H., & Eaton, W. W. (2016). Autoimmune diseases, gastrointestinal disorders and the microbiome in schizophrenia: more than a gut feeling. *Schizophrenia Research*, *176*(1), 23–35. Disponible a <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.06.027>
- Severance, E. G., Prandovszky, E., Castiglione, J., & Yolken, R. H. (2015). Gastroenterology Issues in Schizophrenia: Why the Gut Matters. *Current Psychiatry Reports*, *17*(5), 1–16. Disponible a <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0574-0>
- Theodorou, V., Belgnaoui, A. A., Agostini, S., & Eutamene, H. (2014). Effect of commensals and probiotics on visceral sensitivity and pain in irritable bowel syndrome. *Gut Microbes*, *5*(3), 430–436. Disponible a <https://doi.org/10.4161/gmic.29796>
- Vyboh, K., Jenabian, M. A., Mehraj, V., & Routy, J. P. (2015). HIV and the gut microbiota, partners in crime: Breaking the vicious cycle to unearth new therapeutic targets. *Journal of Immunology Research*, *2015*. Disponible a <https://doi.org/10.1155/2015/614127>
- Wells, J. M., Brummer, R. J., Derrien, M., MacDonald, T. T., Troost, F., Cani, P. D., ... Garcia-Rodenas, C. L. (2017). Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, *312*(3), G171–G193. Disponible a <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00048.2>

Permeabilitat intestinal: la barrera intestinal com a modulador del cervell i el sistema immunitari. Quina és la seva implicació en la salut?

Clara Serra Arumi

Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)

Bellaterra, 2018

Resum executiu

1418 paraules

Agents clau

Els agents clau per aquest treball són específicament els professionals dedicats a la psiconeuroimmunologia, sobretot en recerca, però també tots els psicòlegs en general i les persones encarregades d'administrar i gestionar els grups d'investigació.

Així doncs, és important que aquests professionals tinguin en compte aquesta temàtica sobretot en relació amb les diverses malalties en les quals es veu implicat l'eix permeabilitat intestinal-cervell-sistema immunitari, sobretot per la recerca; al distribuir els recursos econòmics per a la investigació i al portar-la a terme, com també a l'hora d'intervenir-hi i proposar possibles tractaments.

Introducció

L'**intestí** és un dels òrgans habitualment més menystinguts del nostre cos. La comunitat científica, però, ha vist com **està implicat en molts processos que passen dins nostre**, i que per tant, va més enllà de la funció, ja coneguda, d'obtenir els nutrients suficients per viure. Està constituït per diverses capes de diferent naturalesa, que conformen la barrera intestinal com a estructura reguladora del pas de molècules cap al torrent sanguini, la limfa i les extensions nervioses, per així arribar a tot el cos. La **permeabilitat** d'aquesta barrera depèn de múltiples factors, i determina el pas de substàncies del medi extern a l'interior de l'organisme, amb tots els efectes i conseqüències que això comporta a nivell fisiològic i psíquic.

Així doncs, **l'aparell digestiu**, concretament l'intestí, **el sistema nerviós i el sistema immunitari interactuen mútuament** mitjançant neuropèptids, hormones i neurotransmissors que intervenen en el sistema immunitari i arriben fins al cervell, el qual indueix canvis en la conducta, el mateix sistema immunològic, l'aparell digestiu i així, a tot l'organisme.

Metodologia

La revisió teòrica de la literatura d'accés lliure publicada sobre la permeabilitat intestinal s'ha realitzat a partir de l'any 2000 en anglès i en les bases de dades *PubMed* i *Web of Science* realitzant les cerques següents: *Gut permeability AND microbiome AND inflammat* AND immun* AND brain*, i *Gut permeability AND tight junctions AND brain AND immun**. Així finalment s'han seleccionat 44 articles.

El buidatge dels articles s'ha realitzat de manera qualitativa classificant els articles segons grups temàtics que corresponen als apartats que té l'informe. La selecció de la informació continguda en els articles útil pel treball s'ha decidit en funció dels aspectes següents: les paraules que el mateix article estableix com a claus, els objectius que es plantegen, els mateixos apartats que té cada article i el contingut d'aquests.

Resultats

L'aparell digestiu, concretament l'intestí, el sistema nerviós, coordinat pel cervell, i el sistema immunitari interactuen mútuament mitjançant diverses substàncies que intervenen en aquests mateixos sistemes i òrgans, i en tot l'organisme. Els components més importants de **l'eix permeabilitat intestinal-cervell-sistema immunitari** són: la microbiota intestinal, l'epiteli intestinal (les *tight junctions* i la mucosa intestinal; determinants de la permeabilitat intestinal), el Sistema Nerviós Entèric (SNE) i el cervell (aquests dos últims connectats a través del nervi vague). Els mediadors més importants d'aquesta relació són: la serotonina, altres molècules monoaminèrgiques, vesícules de membrana externa que alliberen els bacteris (com els lipopolisacàrids), el Sistema Nerviós Autònom (concretament el SNE, que en forma part, allibera neuropèptids Y i el pèptid intestinal vasoactiu), l'eix hipotàlem-pituïtari-adrenal (HPA) (alliberador de cortisol), metabòlits actius intestinals, citoquines i d'altres cèl·lules immunitàries (com mastòcits, macròfags entre d'altres) i d'altres molècules de senyalització derivades del metabolisme intestinal, com els factors de creixement. També d'altres factors determinants com l'estrès; les condicions o esdeveniments estressants i d'altres disruptors psicològics, certs canvis o factors ambientals.

En general, els resultats indiquen com una disfunció intestinal podria permetre a la microbiota portar l'òrgan intestinal cap a un estat proinflamatori amb implicacions per la resta de l'organisme, sobretot pel cervell, i associat a múltiples patologies, degut al desequilibri d'aquesta microbiota i a un increment de la **permeabilitat intestinal** que podria induir una inflamació sistèmica, provocant també una inflamació de la mucosa intestinal que induiria una resposta inflamatòria que culminaria en un cicle creixent entre respostes inflamatòries i disfunció de la barrera, mantenint un grau exacerbada de resposta inflamatòria. Alhora, l'activació del Sistema Nerviós Entèric podria contribuir en tot aquest procés inflamatori.

Es recull la hipòtesi que la majoria de **malalties de l'aparell digestiu i del tracte intestinal** podrien tenir un inici a aquest nivell relacionat amb la permeabilitat intestinal i la disbiosi bacteriana, tal i com s'ha explicat en l'apartat anterior. Així, s'hi ha relacionat la malaltia intestinal inflamatòria, la colitis, la síndrome de l'intestí irritable, l'obesitat i la síndrome metabòlica amb algun grau d'inflamació crònica en teixits i òrgans de l'aparell digestiu.

Altrament, pel que fa a **malalties relacionades amb el cervell i el Sistema Nerviós Central (SNC)**, cal remarcar la importància de la **barrera hematoencefàlica** i també dels problemes immunològics; infeccions i inflamacions, que s'han patit al llarg de la vida, sobretot en edats crítiques del desenvolupament cerebral com a factor de risc per generar **problemes conductuals i trastorns del neurodesenvolupament**, com els trastorns de l'espectre autista i l'esquizofrènia. En relació amb d'altres afectacions com els problemes d'abús d'alcohol, la interacció directa entre l'etanol i les cèl·lules neuronals i immunitàries del cervell produeix una neuroinflamació i també una inflamació perifèrica. També en la malaltia del Parkinson s'ha relacionat el seu inici

amb un increment de la permeabilitat intestinal, inflamació i desregulació de la microflora, aspectes proposats com a contribuïdors en la malaltia. Cosa que també s'ha relacionat amb els **problemes de l'estat d'ànim**, com el desenvolupament de símptomes depressius i la depressió major. Altrament, en **problemes neurodegeneratius i dèficits cognitius** associats amb l'edat, com la malaltia d'Alzheimer, s'observa una inflamació crònica sistemàtica, i també en traumatismes cranioencefàlics i de la medul·la espinal.

Per altra banda, quant a **malalties del sistema immunitari**, els pacients tractats amb quimioteràpia pateixen un augment de la permeabilitat intestinal provocant una pobre funció de la barrera de mucosa de l'intestí, cosa que provoca que pateixin mucositis. En l'esclerosi múltiple s'hipotetitza que la microbiota és un factor potencial mediador en el procés inflamatori que produeix la desmielinització del Sistema Nerviós Central, i s'ha trobat en els pacients una lleu translocació microbiana i permeabilitat intestinal. Això també s'ha observat en pacients amb Virus de la Immunodeficiència Humana (VIH), on la infecció viral aprofita la microbiota per a realitzar el seu curs infecció.

Per acabar, **els possibles tractaments que es plantegen a nivell intestinal per aconseguir reestablir l'equilibri i la homeòstasi en la barrera intestinal són els probiòtics i els prebiòtics**. Els primers són organismes vius beneficiosos per l'organisme. Normalment s'usen el *Lactobacillus* i el *Bifidobacterium*. Els segons són ingredients alimentaris que produeixen efectes beneficiosos en la microbiota de l'organisme tot i que no són digeribles pels enzims del tracte gastrointestinal humà. També es podria proposar el transplantament fecal de microbiota. Així, s'han observat millores en malalties com la síndrome de l'intestí irritable, l'increment de pes, la depressió, els traumatismes de la medul·la espinal, l'esclerosi múltiple i el VIH.

Conclusions i implicacions

Es conclou que l'eix permeabilitat intestinal-cervell-sistema immunitari conforma un macrosistema de gran rellevància en la salut dels organismes, atès que participa i determina l'estat d'òrgans vitals, com el cervell, regulant part de les substàncies exògenes i endògenes que hi arriben, i per tant, dels efectes que hi tenen i les alteracions que s'hi produeixen.

Així mateix, la barrera intestinal com a moduladora del cervell i del sistema immunitari, que alhora, rep influències i retroalimentacions d'aquests òrgans i sistemes i també d'altres, té un paper rellevant en diverses de les malalties que es donen en aquests. Per això, s'hipotetitza que en pot ser un factor de risc, causal, de desenvolupament i de manteniment, però també cal remarcar, anant més enllà, que és una estructura resilient, que podria ser una aliada a l'hora de combatre aquestes mateixes patologies que hi estan associades.

Per a la Psicologia és útil conèixer els mecanismes subjacents a aquest eix, però encara més, els efectes que té en l'estat d'ànim, les cognicions, els estats emocionals i les conductes, per tal de poder desenvolupar intervencions psicoterapèutiques que ho

contemplin.

La principal limitació d'aquest treball és que la temàtica que es tracta és innovadora i el camp molt heterogeni, cosa que ha dificultat el contrast de les informacions i ha condicionat els resultats.

Amb tot això, cal seguir investigant i estudiant aquestes estructures i els factors participants, per entendre més detalladament els estats de “salut” i els “patològics” i poder continuar desenvolupant possibles tractaments més personalitzats i integradors.

Permeabilitat intestinal: la barrera intestinal com a modulador del cervell i el sistema immunitari. Quina és la seva implicació en la salut?

Clara Serra Arumi

Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Bellaterra, 2018

498 paraules

L'intestí és un dels òrgans habitualment més menystinguts del nostre cos. La comunitat científica, però, ha vist com **està implicat en molts processos que passen dins nostre**, i que per tant, va més enllà de la funció, ja coneguda, d'obtenir els nutrients suficients per viure. L'epiteli intestinal és, de fet, la barrera més llarga de l'organisme humà contra els agents ambientals externs, i és la permeabilitat d'aquesta la que ho regula.

L'intestí, el sistema nerviós –coordinat pel cervell- i el sistema immunitari interactuen mútuament mitjançant diversos tipus de cèl·lules (com els mastòcits i els macròfags) i substàncies (com la serotonina o els lipopolisacàrids, entre d'altres), que intervenen de forma indistinta en tots aquests mateixos sistemes i òrgans, i en tot l'organisme

Els components més importants d'aquest **eix permeabilitat intestinal-cervell-sistema immunitari** són: la microbiota intestinal (coneguda com a flora intestinal, és el conjunt d'ésser vius que habiten en l'intestí), l'epiteli intestinal (constituït per cèl·lules epitelials que formen la superfície de l'intestí, i específicament les unions entre aquestes cèl·lules i la mucosa intestinal, que són els determinants de la permeabilitat d'aquesta barrera), el Sistema Nerviós Entèric (SNE, conegut com a “cervell abdominal”) i el cervell. L'alteració d'aquest eix **s'ha associat a múltiples malalties que cursen amb problemes gastrointestinals, inflamatoris i mentals**.

Així doncs, **la permeabilitat intestinal influeix en el desenvolupament cerebral** i podria tenir un paper important en les malalties del neurodesenvolupament, com el trastorn de l'espectre autista, en les malalties mentals, des de trastorns de l'estat d'ànim, com la depressió, a malalties neurodegeneratives, com la malaltia d'Alzheimer. És més, altres investigacions demostren com els bacteris intestinals modifiquen la conducta i l'estabilitat en la barrera hematoencefàlica, i podrien intervenir en algunes malalties autoimmunes, com l'esclerosi múltiple, i també en malalties del mateix aparell digestiu, com la síndrome de l'intestí irritable.

La literatura actual demostra, d'altra banda, com **un desequilibri en la barrera intestinal pot alterar la flora intestinal i portar l'òrgan a un estat proinflamatori** amb implicacions per la resta de l'organisme i associat a múltiples patologies, tal com s'ha explicat en el paràgraf anterior, **provocant un increment de la permeabilitat intestinal i induint una inflamació sistèmica creixent**.

Per acabar, **els possibles tractaments que es plantegen a nivell intestinal per aconseguir reestablir l'equilibri en la barrera intestinal són els probiòtics i els prebiòtics**. Els primers són organismes vius beneficiosos per l'organisme, com el *Lactobacillus* i el *Bifidobacterium*. Els segons són ingredients alimentaris que produeixen efectes beneficiosos en la microbiota de l'organisme, tot i que no són digeribles pels enzims del tracte gastrointestinal humà. També s'ha proposat el transplantament fecal de flora intestinal.

En definitiva, conèixer aquest eix és útil per entendre els efectes i les implicacions que té en la salut de l'organisme, i per això cal continuar la recerca en aquesta línia.