

Probióticos: ¿el futuro de los antidepresivos?

UAB

Universitat Autònoma
de Barcelona

Helena Balfagón Campos

Trabajo de Final de Grado

Curso: 2018-19

Tutor: Vicente Martínez Perea

Índice

Introducción	3
Microbiota	3
Comunicación microbiota-intestino-cerebro	3
Depresión	4
Objetivos	5
Metodología	5
Mecanismos de acción	5
Integridad de la barrera intestinal	5
Eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA)	7
Inflamación	8
Monoaminas	9
Factor neurotrófico derivado del cerebro	10
GABA y el nervio vago	11
Conclusiones	13
Bibliografía	13

Introducción

Microbiota

El intestino humano es estéril al nacer, por lo que la vida postnatal representa un periodo de colonización bacteriana. Después del nacimiento las bacterias que formarán la microbiota comensal colonizan el intestino en mamíferos y permanecerán a lo largo de la vida. En humanos, el intestino delgado contiene del orden de 10^{14} y 10^{15} bacterias, o lo que es lo mismo, contiene entre 10-100 veces más células bacterianas en el intestino que células eucariotas en el cuerpo humano (10^3).

Además, gracias al análisis de RNA 16S ribosomal, se sabe que la microbiota intestinal contiene una gran diversidad bacteriana, con al menos 1800 géneros y más de 40.000 especies. Entre los filums predominantes se encuentran *Firmicutes* y *Bacteroides*, los cuales tienen una representación de entre el 70-75%. *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* y *Verrucomicrobia* también forman parte de la microbiota intestinal pero en menor medida. La composición de la microbiota intestinal puede variar de un individuo a otro e incluso en el mismo por diferentes aspectos. En esta variabilidad influye el medio ambiente, la carga genética, la edad y el tipo de dieta, además del estrés, infecciones y la ingesta de antibióticos entre otros [20].

La presencia de la microbiota comensal en el intestino humano es crítica para el mantenimiento de la homeóstasis del sistema inmune, el procesamiento de nutrientes y su absorción, como también para el mantenimiento de la barrera intestinal. Por ello, una perturbación en la composición de las comunidades microbianas resulta en una disrupción de la función de la microbiota que contribuye a la susceptibilidad de enfermedades [19].

Comunicación microbiota-intestino-cerebro

La comunicación entre el sistema gastrointestinal y el cerebro es bidireccional, esto se observa en la co-morbilidad existente entre desordenes que afectan a la funcionalidad gastrointestinal, como el síndrome del intestino irritable y desordenes psiquiátricos, como la depresión y ansiedad [37].

En esta comunicación participa la microbiota intestinal formando el eje microbiota-intestino-cerebro. Estudios recientes demuestran la importancia de este eje, ya que el estrés psicosocial en edad temprana afecta a la salud gastrointestinal en la etapa adulta debido a un cambio en la composición de la microbiota [8]. De la misma manera, pacientes con depresión también muestran un cambio de la diversidad intestinal,

presentan un incremento de los filums *Proteobacteria* y *Actinobacteria*, seguido de una disminución del filum *Firmicutes* [19].

Por otro lado, también hay comunicación en la dirección opuesta, de tal manera que la administración de bacterias *Campylobacter jejuni* o *Citrobacter rodentium* es capaz de inducir ansiedad en ratones sanos. Esta alteración en el comportamiento es evidente en solo horas después de la infección, por lo que cambios bioquímicos producidos por la microbiota intestinal son rápidamente traducidos en cambios en el cerebro [8].

Depresión

La depresión es un trastorno psiquiátrico complejo que afecta a más de un 20% de la población en algún momento de su vida. Se caracteriza por encontrarse en un estado de anhedonia y disforia, en ocasiones acompañados por sentimientos de culpa y cambios en el apetito y en el sueño [38].

En las últimas décadas se ha dedicado gran esfuerzo al estudio de la transmisión sináptica de la depresión, ya que se creía que éste era el origen principal de la fisiopatología del trastorno. Con ello dio lugar a la hipótesis de las monoaminas, la cual propone que el trastorno depresivo es causado por una deficiencia en los neurotransmisores serotonina noradrenalina y en menor grado dopamina.

A raíz de estos encuentros se diseñaron fármacos involucrados en incrementar la transmisión monoaminérgica, en especial de la serotonina, mediante inhibidores selectivos de su recaptación o mediante la inhibición de la degradación. La administración de dichos antidepresivos produce un incremento inmediato en la transmisión de monoaminas, mientras que para observar cambios en el estado de ánimo se necesitan varias semanas [21]. Esto se debe a que la depresión no es un trastorno que implique una simple disminución de monoaminas, sino que hay otros aspectos implicados, como por ejemplo, el sistema inmune, factores neurotróficos, el metabolismo y el eje hipotalámico-pituitario-adrenal.

Los antidepresivos cuya diana es el sistema monoaminérgico siguen estando en primera línea de terapia contra la depresión. No obstante, su baja y retardada eficacia, además de sus posibles efectos adversos [38] han fomentado la búsqueda de otras terapias alternativas. Los probióticos son microorganismos vivos que contribuyen al balance de la microbiota intestinal y que, gracias a la capacidad del sistema microbiota-intestino-cerebro de producir cambios en la conducta, tienen gran potencial antidepresivo.

Objetivos

Los objetivos planteados para la realización de este trabajo son los siguientes:

- Definir de qué manera interactúan los probióticos con el sistema nervioso.
- Definir a través de qué mecanismos los probióticos mejoran la depresión.
- Conocer qué géneros de probióticos presentan mayor potencial antidepressivo.

Metodología

Se trata de un trabajo bibliográfico con información obtenida de bases de datos: *Pubmed*, *Scopus* y *Web of Science*, como también en buscadores académicos como *Google académico*.

Las palabras claves empleadas para la búsqueda de información son: “probiotics”, “depression”, “psychobiotics”, “microbiota”, “mood disorders”.

Mecanismos de acción

El eje microbiota-intestino-cerebro es esencial para la eficacia de los probióticos como antidepressivos, los mecanismos de acción que confieren dicho potencial terapéutico se describen a continuación:

Integridad de la barrera intestinal

El epitelio intestinal forma una barrera protectora contra el contenido luminal, como microorganismos y antígenos alimentarios. La función de esta barrera es mediada a través de las uniones estrechas que presentan las células epiteliales en las que participan proteínas paracelulares como las Zonula Occludens 1 (ZO-1) [16].

En pacientes con depresión, la presencia de citoquinas proinflamatorias, en especial TNF- α , perturban la funcionalidad de la barrera intestinal, lo que conlleva a una translocación de endotoxinas y un aumento de la concentración de lipopolisacáridos en sangre [3]. Este aumento, a su vez, produce un incremento de citoquinas que provocarían mayor severidad de los síntomas depresivos [40].

La presencia de probióticos tiene efectos beneficiosos en la integridad de la barrera intestinal a través de la inhibición de la vía NF- κ B, de la señalización extracelular proteínas quinasas ERK 1/2 y de la activación Toll-like receptor-2 (TLR2) [3].

La activación de NF-κB es inducida por TNF-α y tiene un papel modulador de la expresión y localización de ZO-1. Su acción no está del todo definida, pero existen tres posibilidades: NF-κB activada se une al DNA en la región promotora de ZO-1, o cerca de ella, provocando una disminución de la expresión de dicha proteína. Otra posibilidad es que NF-κB induce la transcripción y traducción de ciertos genes que causan la inhibición de la expresión de ZO-1. Por último, que NF-κB acelere la degradación de ZO-1, posiblemente a través de la activación de proteosomas. Por otro lado, NF-κB actúa como un factor antiapoptótico puesto que reprime la acción apoptótica que provoca TNF-α [24]. De manera que NF-κB media tanto un efecto disruptor como protector.

Se ha observado que la inoculación de *Lactobacillus Rhamnosus GG* (LGG) sobre una monocapa de células de colon humano (Caco-2bbe) inhibe la translocación nuclear de la subunidad p65 de NF-κB y por ende su activación. Además, LGG tiene la capacidad de no inhibir completamente la activación de NF-κB puesto que provocaría la exacerbación de los niveles de IFNγ y de TNFα que conducen a la disrupción de la barrera epitelial. Por otro lado, cabe añadir que no hay efecto positivo por parte del probiótico en dicha vía si se bloquea ERK-1/2, estas quinasas son necesarias para el mantenimiento de la localización apical de las ZO-1 [16].

Otra manera por la que los probióticos resultarían ser beneficiosos para el mantenimiento de la barrera intestinal sería a través del reconocimiento microbiano de TLR2 [3].

Un estudio demuestra que la estimulación de TLR2 preserva la asociación de ZO-1 que mantiene la integridad de la barrera intestinal contra el daño producido por estrés inducido, para ello es crucial la activación de la vía PI3K/Akt por parte de TLR2 [9]. Cuando se tratan células intestinales (Caco-2) con el probiótico *Lactobacillus casei* se observa un incremento de TLR2 y de la proteína Akt en contraposición a las células no tratadas, este incremento se ve traducido en un aumento de la resistencia transepitelial como medida de la integridad la barrera intestinal. Por lo que *L.casei* a través de TLR2 puede revertir la disfunción de la barrera intestinal [17].

En definitiva, el tratamiento con probióticos contribuye al mantenimiento de la barrera intestinal impidiendo el paso de endotoxinas y lipopolisacáridos, ya que su translocación al torrente sanguíneo desencadenaría una hiperactivación del sistema inmune y un concomitante incremento de la severidad de los síntomas depresivos. No obstante, no se encuentran estudios que prueben la eficacia de los probióticos como tratamiento antidepresivo y, en paralelo, evalúen la resistencia transepitelial. Sin embargo, hay

estudios que muestran mejoras comportamentales mediante el tratamiento con las especies descritas anteriormente *L.casei* [2] y *L.rhamnosus Anexo* [27].

Eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA)

En el eje HPA participa el hipotálamo con la producción de Factor liberador de Corticotropina (CRF) que estimula la producción de corticotropina (ACTH) por la glándula pituitaria. A su vez, la corticotropina estimula la producción de glucocorticoides en la glándula adrenal.

El eje HPA se encuentra alterado en desordenes psiquiátricos, en particular en la depresión. Un porcentaje significativo de pacientes con depresión presentan niveles altos de cortisol, además de un incremento tanto del tamaño como de la actividad de las glándulas pituitaria y adrenal [30]. Este incremento de la actividad del eje HPA está relacionado con una alteración del mecanismo de inhibición.

En condiciones normales, los glucocorticoides circulantes, como cortisol en humanos y corticosterona en roedores, se unen al receptor de mineralocorticoides (RM) y al receptor de glucocorticoides (RG) produciendo su activación. Esta activación mediante retroalimentación negativa evita la hiperactivación del sistema HPA [32]. Es evidente que estos receptores participan en el desarrollo de la depresión, puesto que modelos experimentales muestran una disminución en la expresión de RG que resulta en un comportamiento depresivo [10].

El tratamiento con los probióticos *Bifidobacterium longum* y *Lactobaiillus helveticus* tiene la capacidad de modular la expresión de mRNA de RG en el hipotálamo, hipocampo y la corteza prefrontal y de esta manera aumentan su expresión. Además, ambos probióticos actúan de manera sinérgica, puesto que el efecto del tratamiento por separado no es tan notable [1]. Sin embargo, el mecanismo por el cual estos microorganismos tendrían la capacidad de potenciar la expresión de RG aún no se ha descrito.

Otros probióticos como la especie *B. infantis* también presentan la capacidad de mejorar el eje HPA [36]. Sin embargo, en un estudio que evalúa la conducta antidepresiva y marcadores bioquímicos del eje HPA, como el CRF, se observan mejoras de la conducta, pero por el contrario los niveles de CRF no disminuyen Anexo [15]. De manera que es posible que sea necesario prolongar el tratamiento para observar mejoras en el sistema HPA.

La elección de los sujetos condiciona la observación de resultados en el tratamiento con probióticos. En estudios efectuados con individuos sanos la cepa *Lactobacillus rhamnosus JB-1* no muestra mejoras ni comportamentales ni del sistema HPA [22], no obstante, la misma cepa probada en dos especies de ratas diferentes, una susceptible genéticamente a estrés y otra normal, la primera muestra una conducta antidepresiva y disminución de los niveles de corticosterona, mientras que la segunda no muestra ninguna mejora en ninguno de los dos aspectos Anexo [27].

Inflamación

Pacientes con depresión reportan un incremento de los niveles de citoquinas proinflamatorias en plasma, en mayor medida de IL-2, IL-6 y TNF- α . Éste aumento está relacionado con la severidad de sus síntomas [40] debido a que el sistema inmune afecta a varios niveles involucrados en el desarrollo de dicho trastorno, como la barrera intestinal, el sistema serotorinérgico y la retroalimentación positiva del sistema HPA [32].

Por otro lado, los procesos inflamatorios tienen la capacidad de desencadenar comportamientos depresivos y viceversa. Dicha bidireccionalidad se ve reflejada en la co-morbidad que presentan pacientes con depresión y el desarrollo de enfermedades inflamatorias [13]. Por lo que el sistema inmune presenta gran importancia en la psicopatología de la depresión y supone una diana para su tratamiento.

El mecanismo por el cual los probióticos protegen al huésped de la excesiva inflamación es mediante la atenuación de la activación de NF- κ B. Este factor de transcripción, además de participar en la transcripción de activadores o inhibidores de la apoptosis y de moléculas de adhesión celular como se ha descrito anteriormente, también se una a regiones promotoras de hasta 150 genes conocidos que codifican citoquinas. Por lo que la disminución de su activación reduce la expresión de citoquinas proinflamatorias como se observa en el tratamiento con de *Bifidobacterium infantis* 35624 [31].

Los probióticos también atenúan la respuesta inflamatoria mediante la activación de células dendríticas reguladoras que, gracias a la expresión de IL-10 y TGF- β , promueven la generación de células T reguladoras. Esta respuesta se observa en el tratamiento con el probiótico multiespecie: *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. reuteri*, *B. bifidum*, y *Streptococcus thermophilus* [39].

Por otro lado, cuando se evalúan los cambios de la conducta depresiva en relación a la reducción de la respuesta inflamatoria, tal y como muestra el Anexo, se puede observar que, el tratamiento con *B.infantis* reduce los niveles de citoquinas proinflamatorias [14]

[15], pero solo se encuentran mejoras en la conducta cuando se induce depresión mediante la separación materna de ratas *Anexo* [15].

El tratamiento con *Lactobacillus helveticus* R0052 y *Bifidobacterium longum* R0175 también presenta eficacia, puesto que provoca una disminución de la concentración plasmática de IL-1 β acompañada de una conducta antidepresiva *Anexo* [3].

Monoaminas

La serotonina es el principal neurotransmisor implicado en la psicopatología de la depresión. La disponibilidad de su precursor triptófano es crucial para la síntesis de la serotonina, por lo que la regulación de la concentración de este aminoácido es un aspecto importante a tener en cuenta en los tratamientos contra la depresión [25].

Existe una asociación entre la reducción de triptófano en plasma y la activación del sistema inmune, en la que principalmente IFN- γ , pero también IL-2 y TNF α , tanto in vitro, como in vivo, son un potente activador de Indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO), enzima que cataliza la conversión de triptófano a quinurenina. A partir de este compuesto, la metabolización del triptófano puede seguir dos vías, una mediante la cual se forma hidroxiquinurenina que genera especies con radicales libres y ácido quinolínico, agonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), y otra que produce ácido quinurénico, antagonista del receptor NMDA, y con propiedades neuroprotectoras. De manera que la degradación del triptófano produce sustancias neurotóxicas, mediante la primera vía reportada, mientras que con la segunda neuroprotectoras [12]. Además, la segunda vía, a través la formación de ácido quinurénico, podría participar en la mejora del comportamiento depresivo, puesto que estudios clínicos indican que antagonistas del receptor NMDA, como la ketamina, producen una respuesta antidepresiva en pacientes que presentan depresión [4].

En el *Anexo* se muestra la evaluación del potencial antidepresivo *Bifidobacteria infantis* en ratas [14]. Se observa una supresión de IFN- γ acompañada de un aumento de los niveles de triptófano en plasma. Además, la administración crónica del probiótico también provoca una reducción de la relación entre quinurenina:triptófano. En conjunto implica que la reducción de la actividad de IDO por *B.infantis* se debe a una disminución de la actividad inflamatoria. También se muestran niveles elevados de ácido quinurénico, por lo que el tratamiento con probióticos, además de reducir la degradación del triptófano, favorece su metabolización a través de la vía neuroprotectora en contraposición de la neurotóxica.

Por otro lado, otro de los beneficios sobre los neurotransmisores, que proporciona *B. infantis* es la disminución de la concentración del metabolito de la serotonina, ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), en la corteza frontal. Es posible que estos resultados se deban a la disminución de la actividad de la enzima monoaminooxidasa (MAO), diana de los fármacos antidepresivos tricíclicos (TCA).

De manera que, los probióticos podrían incrementar la transmisión serotoninérgica a través de la disminución de la degradación de la serotonina y del aumento de su precursor el triptófano.

El sistema dopaminérgico también juega un papel importante en la regulación de las funciones motoras, cognitivas y emocionales. La disminución del metabolito de la dopamina, 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC), es una muestra de que este sistema también sería diana del tratamiento con probióticos [14].

No obstante, a pesar de que los cambios descritos indican gran potencial antidepresivo, no se observan mejoras en la conducta tras realizar la prueba de nado forzado (Forced swim test; FST), esto se debe a que el tratamiento ha sido probado en ratas que no presentan depresión.

En cuanto al sistema noradrenérgico, éste es originado en un número de células relativamente pequeño ubicadas tanto en el Locus Coeruleus (LC) como también en la médula y el puente [29]. El tratamiento con antidepresivos como TCA e inhibidores de los recaptadores de noradrenalina han demostrado que la actividad noradrenérgica participa en la conducta antidepresiva mostrada en el FST gracias al incremento de noradrenalina en el LC.

Como muestra el *Anexo*, el tratamiento con *B. infantis* incrementa los niveles de este neurotransmisor en el puente, además de producir mejoras en el FST [15]. Por lo que dicho probiótico, mediante el aumento de los niveles de noradrenalina y a través de proyecciones noradrenérgicas hacia LC, puede contribuir a la mejora del estado depresivo, de igual manera que los antidepresivos TCA y recaptadores de noradrenalina.

Factor neurotrófico derivado del cerebro

El factor neurotrófico derivado del cerebro (Brain-Derived Neurotrophic Factor; BDNF) se incluye dentro de las neurotrofinas y, por tanto, tiene la capacidad de afectar a la neurogénesis a través de la unión a los receptores de tropomiosina quinasa B (TrkB). Los factores neurotróficos están implicados en la diferenciación y crecimiento neuronal

durante el desarrollo cerebral, así como en el mantenimiento neuronal en adultos. Además, BDNF está implicado en la supervivencia de neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas, en el bloqueo de la atrofia neuronal y en la protección de estas neuronas de los efectos neurotóxicos. Por tanto, estos hechos apoyan el papel de BDNF en la participación de acciones antidepresivas. No obstante, mientras que en el hipocampo y en la corteza prefrontal este factor conduce a un efecto antidepresivo, por el contrario, en el área tegmental ventral y en el núcleo accumbens induce un comportamiento depresivo [35].

Sujetos con depresión, presentan una disminución de BDNF en las áreas corticales y límbicas que conduce a un incremento de la atrofia celular. Esta disminución es revertida gracias al tratamiento con probióticos como *Bifidobacterium longum* [6].

Por otro lado, se ha observado que la inyección de butirato induce la hiperacetilación de histonas en el hipocampo y en la corteza prefrontal, ejerciendo un efecto antidepresivo asociado al incremento de la transcripción de BDNF [19]. Los ácidos grasos de cadena corta, como el butirato, son productos finales de la fermentación anaeróbica de bacterias del tracto gastrointestinal. Por lo que es posible que los efectos positivos observados durante el tratamiento de *B. longum* se deban a la producción de moléculas bioactivas, como butirato, generadas durante la fermentación. Además, el potencial antidepresivo de este probiótico, en cuanto a mejoras comportamentales, ha sido probado obteniendo buenos resultados *Anexo* [3].

GABA y el nervio vago

El ácido γ -aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitor del cerebro, regula procesos tanto fisiológicos como psicológicos. La disfunción del sistema GABAérgico está implicada en la fisiopatología de trastornos psiquiátricos, como la depresión. En dicho trastorno, la alteración del sistema GABAérgico presenta una disminución de los niveles de GABA en plasma y en la corteza cerebral [11].

Algunas bacterias intestinales catalizan la descarboxilación del glutamato dando lugar a GABA y CO₂ como productos, esta reacción es utilizada para la producción de energía. Las cepas más eficientes en la generación de GABA son *Lactobacillus brevis* y *Bifidobacterium dentium*, no obstante, otras como *Bifidobacterium infantis* o *Bifidobacterium adolescentis* también son capaces producir este neurotransmisor [5].

Por otro lado, el GABA producido en el intestino, es capaz de atravesar la barrera intestinal hacia el torrente sanguíneo, ya que se han encontrado transportadores tanto

en la membrana apical como en la basolateral de las células del epitelio intestinal. Además, evidencias indican que GABA puede cruzar la barrera hematoencefálica de ratones a través de un transporte facilitado [26].

Todo ello sugiere que la formación de GABA en el intestino, gracias a la ingesta de probióticos multiespecie que contengan algunas especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* contribuye a la reversión de los niveles bajos de GABA presentados en sujetos con depresión. El aumento se produciría tanto en plasma como en el cerebro por su capacidad de cruzar la barrera intestinal y la hematoencefálica.

Otra vía mediante la cual los probióticos provocan un efecto antidepresivo, también incluye el sistema GABAérgico. Se trata de la alteración de la expresión de los receptores GABA en el cerebro dependiente del nervio vago. GABA tiene dos clases principales de receptores: el receptor ionotrópico GABA_A y el receptor acoplado a proteínas G, GABA_B, éste es un heterodímero formado por dos subunidades B1 y B2, ambas necesarias para la funcionalidad del receptor [11].

Se ha reportado que *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) induce el incremento de mRNA de GABA_{B1} en regiones corticales y por tanto provoca cambios moleculares beneficiosos, puesto que animales modelo de depresión presentan una reducción de la expresión de GABA_{B1} en la corteza frontal.

Por otro lado, también reduce la expresión de GABA_{B1} en el hipocampo, amígdala y Locus Coeruleus. Estos resultados suponen una mejora, ya que antagonistas de dicho receptor en estas regiones producen un efecto antidepresivo. Además, *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) reduce los niveles del receptor GABA_{Aα2} en el hipocampo, este receptor está implicado el efecto ansiolítico. Este conjunto de cambios en la expresión de los receptores GABA en función de la región está acompañado de una mejora en la conducta depresiva.

En su conjunto, estos cambios van encaminados a una mejora de la depresión, no obstante, como se produce la reubicación de los receptores no es conocida. Es posible que estos cambios moleculares sean producto de la comunicación microbiota-intestino-cerebro a través del nervio vago, ya que los resultados descritos anteriormente no se observan en aquellos ratones que fueron sometidos a una vagotomización Anexo [7].

La falta de mejoras en modelos vagotomizados, junto al efecto positivo de la estimulación vagal en pacientes resistentes a tratamientos antidepresivos, implica que

la comunicación microbiota-intestino-cerebro a través de la activación del nervio vago tiene un papel importante en la modulación de los efectos antidepresivos [34].

Conclusiones

Los probióticos actúan como psicobióticos debido a su influencia en la mejora de trastornos psiquiátricos como la depresión. Estos microorganismos producen cambios bioquímicos en el intestino que son transmitidos al cerebro gracias a la comunicación del eje microbiota-intestino-cerebro en la que participan el sistema inmune, el neuroendocrino, el sistema nervioso autónomo y la formación de moléculas bioactivas [37].

Por otro lado, el mecanismo de acción más relevante es la supresión del sistema inmune, ya que la alteración de éste tiene gran influencia sobre otros aspectos que contribuyen al desarrollo de la psicopatología de la depresión, como el sistema serotoninérgico, la disrupción de la barrera intestinal y la hiperactivación del eje HPA.

En cuanto al tratamiento, la ingesta de un probiótico multiespecie que contenga una combinación de cepas del género *Bifidobacteria* y *Lactobacillus* tendría gran potencial terapéutico gracias al efecto sinérgico que se ha observado entre cepas [1] y a su capacidad de producir mejoras en la conducta depresiva.

Cabe destacar que existen diferentes variables como la cepa bacteriana escogida, la duración del tratamiento y la elección del modelo animal o sujeto, en el caso de humanos, que dificultan la observación resultados.

En conclusión, los probióticos podrían ofrecer un nuevo enfoque terapéutico para los trastornos psiquiátricos como la depresión, aunque se necesitan de ensayos clínicos bien diseñados para sacar conclusiones claras.

Bibliografía

- [1] Ait-Belgnaoui, A., Payard, I., Rolland, C., Harkat, C., Braniste, V., et al. (2018). *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus helveticus* synergistically suppress stress-related visceral hypersensitivity through hypothalamic-pituitary-adrenal axis modulation. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 24(1), 138-146.
- [2] Akkasheh, G., Kashani-Poor, Z., Tajabadi-Ebrahimi, M., Jafari, P., Akbari, H., et al. (2016). Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with

- major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*, 32(3), 315-320.
- [3] Arseneault-Bréard, J., Rondeau, I., Gilbert, K., Girard, S. A., Tompkins, T. A., Godbout, R., & Rousseau, G. (2012). Combination of *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175 reduces post-myocardial infarction depression symptoms and restores intestinal permeability in a rat model. *British Journal of Nutrition*, 107(12), 1793–1799.
- [4] Autry, A. E., Adachi, M., Nosyreva, E., Na, E. S., Los, M. F., et al. (2011). NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature*, 475(7354), 91-95.
- [5] Barrett, E., Ross, R. P., O'toole, P. W., Fitzgerald, G. F., & Stanton, C. (2012). γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *Journal of applied microbiology*, 113(2), 411-417.
- [6] Bercik, P., Park, A. J., Sinclair, D., Khoshdel, A., Lu, J., et al. (2011). The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut–brain communication. *Neurogastroenterology & Motility*, 23(12), 1132-1139.
- [7] Bravo, J. A., Forsythe, P., Chew, M. V., Escaravage, E., Savignac, H. M., et al. (2011). Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(38), 16050-16055.
- [8] Bravo, J. A., Julio-Pieper, M., Forsythe, P., Kunze, W., Dinan, T. G., Bienenstock, J., & Cryan, J. F. (2012). Communication between gastrointestinal bacteria and the nervous system. *Current opinion in pharmacology*, 12(6), 667-672.
- [9] Cario, E., Gerken, G., & Podolsky, D. K. (2007). Toll-Like receptor 2 controls mucosal inflammation by regulating epithelial barrier function. *Gastroenterology*, 132(4), 1359–1374.
- [10] Chourbaji, S., Vogt, M. A., & Gass, P. (2007). Mice that under- or overexpress glucocorticoid receptors as models for depression or posttraumatic stress disorder. *Progress in Brain Research*, 167, 65–77.
- [11] Cryan, J. F., & Kaupmann, K. (2005). Don't worry 'B'happy!: a role for GABA_B receptors in anxiety and depression. *Trends in pharmacological sciences*, 26(1), 36-43.
- [12] Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature reviews neuroscience*, 9(1), 46-56.

- [13] Dean, J., & Keshavan, M. (2017). The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian journal of psychiatry*, 27, 101-111.
- [14] Desbonnet, L., Garrett, L., Clarke, G., Bienenstock, J., & Dinan, T. G. (2008). The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *Journal of Psychiatric Research*, 43(2), 164–174.
- [15] Desbonnet, L., Garrett, L., Clarke, G., Kiely, B., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2010). Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*, 170(4), 1179–1188.
- [16] Donato, K. A., Gareau, M. G., Wang, Y. J. J., & Sherman, P. M. (2010). *Lactobacillus rhamnosus* GG attenuates interferon- γ and tumour necrosis factor- α -induced barrier dysfunction and pro-inflammatory signalling. *Microbiology*, 156(11), 3288-3297.
- [17] Eun, C. S., Kim, Y. S., Han, D. S., Choi, J. H., Lee, A. R., & Park, Y. K. (2011). *Lactobacillus casei* prevents impaired barrier function in intestinal epithelial cells. *Apmis*, 119(1), 49–56.
- [18] Hayley, S., Audet, M. C., & Anisman, H. (2016). Inflammation and the microbiome: implications for depressive disorders. *Current opinion in pharmacology*, 29, 42-46.
- [19] Forsythe, P., Sudo, N., Dinan, T., Taylor, V. H., & Bienenstock, J. (2010). Mood and gut feelings. *Brain, behavior, and immunity*, 24(1), 9-16.
- [20] Foster, J. A., & Neufeld, K. A. M. (2013). Gut–brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in neurosciences*, 36(5), 305-312.
- [21] Jeon, S., & Kim, Y. K. (2016). Molecular neurobiology and promising new treatment in depression. *International journal of molecular sciences*, 17(3), 381-398.
- [22] Kelly, J. R., Allen, A. P., Temko, A., Hutch, W., Kennedy, P. J., et al. (2017). Lost in translation? The potential psychobiotic *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) fails to modulate stress or cognitive performance in healthy male subjects. *Brain, behavior, and immunity*, 61, 50-59.
- [23] Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 455(7215), 894-902.
- [24] Ma, T. Y., Iwamoto, G. K., Hoa, N. T., Akotia, V., Pedram, A., et al. (2004). TNF- α -induced increase in intestinal epithelial tight junction permeability requires NF- κ B activation. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 286(3), G367-G376.

- [25] Maes, M. (2011). Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(3), 664-675.
- [26] Mazzoli, R., & Pessione, E. (2016). The neuro-endocrinological role of microbial glutamate and GABA signaling. *Frontiers in microbiology*, 7 (1934).
- [27] McVey Neufeld, K. A., Kay, S., & Bienenstock, J. (2018). Mouse strain affects behavioral and neuroendocrine responses following administration of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* JB-1 or traditional antidepressant fluoxetine. *Frontiers in neuroscience*, 12, 294.
- [28] Messaoudi, M., Lalonde, R., Violle, N., Javelot, H., Desor, D., et al. (2011). Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *British Journal of Nutrition*, 105(5), 755-764.
- [29] Morilak, D. A., Barrera, G., Echevarria, D. J., Garcia, A. S., Hernandez, A., et al. (2005). Role of brain norepinephrine in the behavioral response to stress. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(8), 1214-1224.
- [30] Nemeroff, C.B. and Vale, W.W. (2005). The neurobiology of depression: inroads to treatment and new drug discovery. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66 (Suppl. 7), 5–13
- [31] O'Mahony, C., Scully, P., O'Mahony, D., Murphy, S., O'Brien, F., et al. (2008). Commensal-induced regulatory T cells mediate protection against pathogen-stimulated NF- κ B activation. *PLoS pathogens*, 4(8).
- [32] Pariante, C. M., & Lightman, S. L. (2008). The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends in Neurosciences*, 31(9), 464–468.
- [33] Romijn, A. R., Rucklidge, J. J., Kuijter, R. G., & Frampton, C. (2017). A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* for the symptoms of depression. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 51(8), 810-821.
- [34] Schlaepfer, T. E., Frick, C., Zobel, A., Maier, W., Heuser, I., et al. (2008). Vagus nerve stimulation for depression: efficacy and safety in a European study. *Psychological medicine*, 38(5), 651-661.
- [35] Sen, S., Duman, R., & Sanacora, G. (2008). Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biological psychiatry*, 64(6), 527–532.

- [36] Sudo, N., Chida, Y., Aiba, Y., Sonoda, J., Oyama, N., et al. (2004). Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *Journal of Physiology*, *558*(1), 263–275.
- [37] Vlainić, J., Suran, J., & Letizia Vukorep, A. (2016). Probiotics as an adjuvant therapy in major depressive disorder. *Current neuropharmacology*, *14*(8), 952-958.
- [38] Wallace, C. J., & Milev, R. (2017). The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Annals of general psychiatry*, *16*(14).
- [39] Yan, F., & Polk, D. B. (2011). Probiotics and immune health. *Current opinion in gastroenterology*, *27*(6), 496-501.
- [40] Yirmiya, R., Pollak, Y., Morag, M., Reichenberg, A., Barak, O., Avitsur, R., et al. (2000). Illness, cytokines, and depression. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *917*(1), 478–487.

Anexo

Tabla 1. Cambios bioquímicos y de conducta en el tratamiento con probióticos.

R	Características de la muestra	Cepa	Pruebas	Resultados
15	Ratas Sprague–Dawley N=11- control N= 7- SM N=7- SM + Citalopram N= 8- SM + Probiótico	<i>Bifidobacterium infantis 35624</i>	FST	Restauración de los niveles de noradrenalina: - ↑ puente No efectos en el sistema serotoninérgico ni de los niveles de CRF. Atenúa los niveles altos de IL-6. El tratamiento de <i>B. infantis</i> revierte los valores alterados de SM en el FST, en la prueba de nado e inmovilidad.
14	Ratas Sprague–Dawley N=8- control N=12- Probiótico Duración: 14 días	<i>Bifidobacterium infantis 35624</i>	FST	Supresión de citoquinas proinflamatorias (IL-6, IFN- γ , TNF- α). Aumento de niveles: - Triptófano - Ácido quinurénico - Ácido quinurénico/quinurenina No modificación: - Quinurenina Disminución: - Quinurenina/ triptófano - Metabolito de la serotonina (5-HIAA) en la corteza prefrontal. - Metabolito de la dopamina (DOPAC) en la amígdala. No efecto en FST.
28	Adultos caucásicos sanos N=29- Placebo N=26- Probióticos Duración:30 días	<i>Lactobacillus helveticus R0052</i> y <i>Bifidobacterium longum R0175</i>	HSC-90 HADS	No hay diferencias significativas en los niveles de cortisol en orina. Las dos pruebas muestran mejoras conductuales respecto la ingesta de placebo.
2	Pacientes con depresión N=20- Placebo N=20- Probióticos Duración: 8 semanas	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Bifidobacterium bidfidum</i> .	BDI	Disminución de los niveles de insulina y de CRP. Incremento en los niveles de glutatión en plasma. Mejora de la prueba BDI.

33	Adultos con estado de ánimo bajo N=39- Placebo N=40- Probióticos Duración: 8 semanas	<i>Lactobacillus helveticus R0052</i> <i>Bifidobacterium longum R0175</i>	MADRS QIDS-SR16 GAF DASS	No se encuentran diferencias significativas ni en las pruebas ni en los biomarcadores utilizados: CRP, IL-1 β , IL-6, TNF- α , BDNF, Vit D.
22	Hombres adultos sanos. N=15- Placebo N=14- Probiótico Duración: 4 semanas	<i>Lactobacillus rhamnosus JB-1</i>	BDI BAI SCL-90 CCL	No se observan efectos en: - Atenuación del eje HPA - Mejoras de la respuesta anti-inflamatoria - Pruebas de conducta
27	Cepas de ratas: - BALB/c: N=46 - SW: N=36 De cada cepa: - Probiótico - Fluoxetina - Agua Duración: 28 días	<i>Lactobacillus rhamnosus JB-1</i>	TST	TST: - BALB/c, ratas con predisposición genética a la ansiedad y más sensibilidad al estrés. o Mejoras conductuales con el tratamiento Fluoxetina y con <i>L. rhamnosus JB-1</i> . - SW, modelo animal que no presenta niveles de estrés basales alterados. o No presenta cambios Niveles de corticoesterona: - BALB/c: disminución significativa en ambos tratamientos. - SW: no presenta cambios
3	Ratas Sprague–Dawley N _T =40 - Ratas con infarto miocárdico (IM) + probiótico - Ratas IM + placebo - Ratas control+ probióticos - Ratas control + placebo Duración: 14 días	<i>Lactobacillus helveticus R0052</i> y <i>Bifidobacterium longum R0175</i>	SIT FST PASDT	- Únicamente el grupo de ratas IM+tratamiento con probióticos muestra mejoras comportamentales en las tres pruebas - La permeabilidad intestinal que presentan las ratas IM es revertida por los probióticos. - El tratamiento con probióticos reduce los niveles de IL-1 β tanto en ratas control como en ratas con MI.

7	Ratones BALB/c N _T =36	<i>Lactobacillus rhamnosus JB-1</i>	FST	<p>Ratones tratados con probióticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incremento GABA_{B1}: <ul style="list-style-type: none"> o Regiones corticales - Disminución GABA_{B1}: <ul style="list-style-type: none"> o Hipocampo o Amígdala o Locus Coeruleus - Disminución GABA_{Aα2}: <ul style="list-style-type: none"> o Hipocampo - Disminución de niveles de corticosterona - Mejoras en de conducta en FST <p>Ratones vagotomizados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No presentan cambios
---	--------------------------------------	-------------------------------------	-----	---

Abreviaturas: R- Referencias; SM- Separación Materna; FST- Forced Swim Test; 5-HIAA- Ácido 5-hidroxitriptacético; DOPAC- 3,4-dihidroxifenilacético; HSC-90- Hopkins Symptom Checklist-90; HADS- Hospital Anxiety and Depression Scale; BDI- Beck Depression Inventory; CRP- Proteína Reactiva C; BDNF- Brain Derived Neurotrophic Factor; MADRS-Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; QIDS-SR16-Quick Inventory of Depression Symptoms; DASS-Depression, Anxiety and Stress Scale; BAI-Beck Anxiety Inventory; SCL-90- the Symptom Checklist-90; CCL-the coping Checklist; TST- Tail Suspension Test; SIT- Social Interaction Test; PASDT-Passive Avoidance Step-Down Test; GABA- ácido γ-aminobutírico. En gris se distinguen los estudios que muestran mejoras en las pruebas de conductas.