

# **DEL LABORATORIO A LA GRANJA: EXPLORANDO EL POTENCIAL DE LA REGULACIÓN DEL EJE INTESTINO-MICROBIOTA-CEREBRO EN PRODUCCIÓN ANIMAL**

Moya D.\*, McBride S., Newbold C.J.  
Institute of Biological, Environmental and Rural Sciences, Aberystwyth University, Aberystwyth, United Kingdom. diego.moya@aber.ac.uk

## **1.- INTRODUCCIÓN**

En la última década, una creciente evidencia bibliográfica ha demostrado que el eje intestino-cerebro (la comunicación bidireccional entre la microbiota del tracto digestivo y el sistema nervioso central) juega un papel fundamental en el normal desarrollo neurológico y el comportamiento de modelos animales y humanos (Cryan y Dinan, 2012; Mayer y col., 2014). Cambios en la estructura de las comunidades microbianas se han asociado con consecuencias negativas para la salud, como trastornos nutricionales o metabólicos (Turnbaugh y col., 2008) y enfermedades inmunomediadas (Ott y col., 2004). Además, la microbiota y sus metabolitos pueden estar involucrados en la modulación de comportamientos y otros procesos cerebrales, incluyendo la sensibilidad al estrés (Dinan y Cryan, 2012) y al dolor (Cryan y Dinan, 2012), o el comportamiento de ingesta (Alcock y col., 2014). Esto plantea la cuestión de estudiar estos mecanismos en otras especies, como en animales de producción, con el objetivo de desarrollar nuevas formas de modular su susceptibilidad al estrés, comportamiento de alimentación, así como mejorar su salud, bienestar y productividad (Jones, 1997; Von Borell, 2007; Freestone y Lyte, 2010), y en consecuencia, promover la implementación de estrategias de intensificación sostenibles y la mejora de los sistemas de producción ganadera.

## **2.- LA NEUROCIENCIA DEL COMPORTAMIENTO, LA COGNICIÓN Y EL ESTADO ANÍMICO**

Trabajos en laboratorios usando roedores como modelo animal han ayudado al desarrollo de técnicas muy sensibles para el estudio de la ingesta de alimento y las reacciones hedónicas que éstos provocan. Estas técnicas han servido para ilustrar los mecanismos asociados con el aprendizaje de preferencia o aversión hacia ciertos estímulos, así como la presencia (o ausencia) de cambios hedónicos en respuesta a cambios externos como dolor o estrés (Dwyer y col., 2017). Estudios preliminares en cerdos sugieren que metodologías similares pueden ser desarrolladas en animales de producción (Figueroa y col., 2015).

Nuevas mediciones del estado anímico animal pueden ser desarrolladas basándose en enlaces teóricos y empíricos entre afección y toma de decisiones (Mendl y col., 2010). Un marco predictivo permitiría trasladar estos conocimientos de unas especies a otras, incluyendo ganado, a la hora de medir su estado anímico a corto y largo plazo. Si bien ciertas características en el sesgo de juicio pueden predecir la habilidad de un individuo de lidiar con el estrés, aún se desconoce si estos cambios son capaces de detectar la influencia de la microbiota intestinal en el estado anímico y bienestar de animales de producción. Podrían ciertos cambios en la microbiota intestinal aumentar la percepción optimista a estímulos externos y así reducir su susceptibilidad al estrés? Aún hay trabajo a realizar en este sentido, pero el trabajo desarrollado en cabras por Briefer y col. (2015) sugiere que las emociones pueden ser potencialmente monitoreadas usando

un reducido número de parámetros que potencialmente permitirían la evaluación automática del bienestar animal.

Al mismo tiempo, el estrés crónico durante la gestación puede inducir un profundo cambio en la reactividad al estrés y el comportamiento de la descendencia. Esto está claramente demostrado en roedores, aunque algunos mecanismos no están descritos en detalle. Las mismas tendencias se observan en ganado, donde el estrés prenatal asociado con conductas agresivas entre cerdas gestantes tiene un impacto en los lechones, aumentando su comportamiento agresivo y la expresión de comportamientos asociados al dolor (tras cortar la cola), alterando la función inmune, y reduciendo la tasa de crecimiento (Rutherford y col., 2014). No obstante, la comparación entre especies es compleja, puesto que experimentos realizados con animales de producción típicamente usan técnicas de manejo comerciales, que no siempre se adecuan a los estándares aplicados a roedores.

La ganadería de precisión puede facilitar la medición de la variabilidad entre animales, así como la aplicación de tratamientos a nivel individual (Borcher y Bewley, 2015). El modelo funciona integrando información captada por el sistema, y/o recibida de fuentes externas, en algoritmos de análisis que conduce a la toma de decisiones semi automática. Al examinar el papel de la ganadería de precisión sobre el bienestar animal, existe evidencia reciente que las tecnologías pueden facilitar la libre elección de los animales en muchos ámbitos integrados en el marco de las 5 libertades del bienestar animal: i) sistemas de ordeño automáticos dan la elección a las vacas de leche de cuando ser ordeñadas; ii) sistemas de alimentación automáticos o en "cafetería" dan la opción de modular la composición de la dietas; iii) la provisión de ventilación adaptable o refugios provee a los animales de un ambiente adaptable a sus necesidades. Facilitando la libre elección de los animales y favoreciendo un comportamiento natural se puede mejorar la eficiencia de producción (mediante un uso más eficiente de los recursos), y el bienestar animal (ayudando a los animales a desarrollar conductas que promueven su propia "calidad de vida").

### **3.- EFECTOS DE LA ALIMENTACIÓN Y LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA FUNCIÓN CEREBRAL**

En los últimos 60 años ha habido un gran esfuerzo de manipular la fermentación ruminal para estimular la digestión de la fibra para así obtener más energía de los alimentos, reducir la producción de metano, hacer un mejor uso de la proteína dietaria para aumentar la productividad, y cambiar la composición de ácidos grasos de la leche y carne producida para obtener alimentos funcionales para los consumidores. En la bibliografía, existen diversas herramientas de manipular la fermentación ruminal, incluyendo alimentarias, antibióticos, tampones, tratamientos inmunológicos, probióticos, y extractos de plantas (Calsamiglia y col., 2012). Hay un mercado importante de probióticos en rumiantes para evitar el sobrecrecimiento de microorganismos patógenos y estimular el desarrollo del rumen. De estas estrategias, las que parecen tener un mayor mercado son las levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*) y los extractos naturales. Estas estrategias permiten actuar específicamente contra grupos de bacterias o protozoos para promover una fermentación de alimentos más favorable para nuestros objetivos. De la misma forma, tal y como se ha mencionado previamente, actuaciones durante los primeros días de vida puede programar la función ruminal a largo plazo, de una forma que lo haga más eficiente al fermentar alimentos. Si estos efectos consiguen alcanzar a modificar el comportamiento animal, es aún un área a ser explorada en animales de producción.

La microbiota es uno de los muchos factores que regula la cognición animal, incluyendo tanto internos, como los sistemas endocrino e inmunológico; y elementos externos, como las características de los alimentos ofrecidos a los animales (palatabilidad). Cuán fuerte son cada uno de estos factores en relación al resto de ellos es desconocido. Usando el caballo como modelos, sabemos que la restricción específica de ciertas necesidades, como comer, locomoción, o contacto social, induce estrés crónico, es un estímulo altamente aversivo que es sabido que produce un cambio permanente en la fisiología de la dopamina (Jensen y Toates, 1993). Por otra parte, sustratos altamente palatables tienen un efecto similar a ciertos psicoestimulantes al causar la liberación de dopamina, que sirve de estímulo de recompensa lo cual también causa un cambio permanente en la fisiología de a dopamina a nivel del sistema nervioso central. No obstante, puede que haya diferencias entre especies en cuanto a cómo diferentes animales reaccionan al nivel de recompensa o aversión producido por cada estímulo, lo que refuerza la necesidad de estudiar su efecto en animales de producción. En resumen, necesitamos

conocer como la palatabilidad de los sustratos se solapa o interacciona con los cambios en la flora microbiana ruminal a la hora de interferir en la función cerebral.

Cuando hablamos de bacterias intestinales y control mental, la evidencia científica es fuertemente centrada en humanos y modelos de roedores, pero existen paralelos identificables y solapamientos con animales de producción. El periodo alrededor del nacimiento de un individuo tiene un claro impacto en el establecimiento de la flora intestinal. En individuos adultos otros factores continúan dando forma a la flora intestinal, con la dieta diaria siendo el factor dominante a la hora de influenciar la estructura y función de la microbiota intestinal. Sin embargo, los efectos de cualquier alimento no son predecibles ni generalizables, lo que refuerza el concepto de que la formulación de dietas debe ser individualizada. Esto también es aplicable a animales de producción, pues entramos en una era donde estrategias "precisas" de alimentación están cada vez más disponibles. Bacterias intestinales pueden influenciar de forma directa la conducta de alimentación, con péptidos que imitan el efecto de ciertas hormonas, o indirectamente mediante la estimulación de la producción de anticuerpos que bloquean la regulación del apetito. Además, hay evidencia de que ciertas emociones pueden ser transferidas mediante modelos de trasplantes fecales. Esto se explica por la habilidad de microorganismos de producir un gran rango de neurotransmisores, como los GABA, noradrenalina, serotonina, dopamina, e incluso andrógenos.

Como hemos mencionado anteriormente, la microbiota intestinal está fuertemente influenciada por factores dietarios y medioambientales. La combinación de ambos factores puede ser la causa de los déficits de comportamiento que se observan en animales geriátricos, como los déficits de cognición, aumentos de ansiedad y deficiencias en su sociabilidad. La defaunación o disbiosis del intestino puede llevar a déficits de comportamientos amígdala-dependientes, como el recuerdo de miedos y comportamientos sociales. Hay evidencia que apoya el uso potencial de probióticos en trastornos del desarrollo neuronal. Aunque prometedores, hace falta más trabajo en este sentido para confirmar estas tendencias, incluyendo estudios clínicos a gran escala. Los mecanismos de acción mediante los cuales la manipulación de la microbiota puede tener un efecto en el cerebro y el comportamiento están relacionados con las diferentes vías de comunicación entre intestino y sistema nervioso central, como el metabolismo del triptófano, citoquinas, ácidos grasos de cadena corta y el nervio vago. Es importante, no obstante, determinar si estas alteraciones que detectamos en la microbiota son las causantes de dichos efectos, o si bien solo son la consecuencia.

Endocrinología microbiana es un campo interdisciplinario a pie entre la microbiología y la neurobiología, especialmente en el sentido de entender qué sucede a nivel de microbiota en animales bajo estrés o enfermos. Es sabido que ciertos microorganismos han desarrollado sistemas para detectar específicamente hormonas de organismos eucariotas, y esta información captada puede usarse como un estímulo ambiental para situarse en el organismo huésped, o como una señal para estimular su crecimiento o virulencia (Sandrini y col., 2015). Al mismo tiempo, microorganismos intestinales producen un amplio rango de moléculas bioactivas que afectan los sistemas endocrino, nervioso e inmune, y por tanto no es extraño que la diversidad de la microbiota intestinal se haya relacionado con una gran variedad de trastornos de salud en humanos, desde diabetes a artritis reumatoide, obesidad y trastornos alimentarios y depresivos. Las hormonas del estrés son liberadas en el sistema tras un estímulo estresante o daño tisular. Las implicaciones para la salud relacionadas con estrés han sido provocadas en modelos animales, en los que se observa una directa correlación entre la liberación de dichas hormonas y el sobrecrecimiento y translocación de bacterias intestinales endógenas, causando infección intestinal (Wu y col., 2005). Es por esto que el estrés causado por la manipulación rutinaria de ganado, como durante su transporte, castración, así como durante trastornos de salud o sociales, han sido relacionados con disbiosis intestinales. Por tanto, estrés debe ser considerado holísticamente, incluyendo la comunicación cruzada entre microbiota y huésped.

#### **4.- CONCLUSIONES**

El estudio del eje intestino-microbiota-cerebro es un campo de investigación en sus primeros pasos, pero los estudios hechos hasta ahora en modelos animales y humanos posiciona la microbiota intestinal como el regulador de dicho eje. Los estudios con roedores defaunados muestran que hay ciertas etapas claves del desarrollo en las que alteraciones en la microbiota causan cambios a largo plazo en el desarrollo cerebral y del comportamiento, tal y como se

demuestra con cambios en los niveles de ciertos neurotransmisores, comportamientos de ansiedad, respuestas exageradas al estrés, y trastornos en las habilidades sociales y cognitivas. Los primeros resultados observados en otras especies sugieren que este conocimiento puede ser trasladado a otros animales, sugiriendo que en el futuro surgirán nuevas oportunidades de manipular la microbiota intestinal con la finalidad de modular algunos rasgos del comportamiento ligados con una mayor susceptibilidad a trastornos causados por estrés, salud intestinal y crecimiento. Dado la compleja y multidisciplinar naturaleza de este campo, ese esencial mejorar nuestro conocimiento de las interacciones entre fisiología animal, microbiología intestinal, y la funcionalidad de hormonas y el sistema nervioso central.

## 5.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS Y FUENTE

[http://www.fundacionfedna.org/publicaciones\\_2017](http://www.fundacionfedna.org/publicaciones_2017)

Clic Fuente



**MÁS ARTÍCULOS**