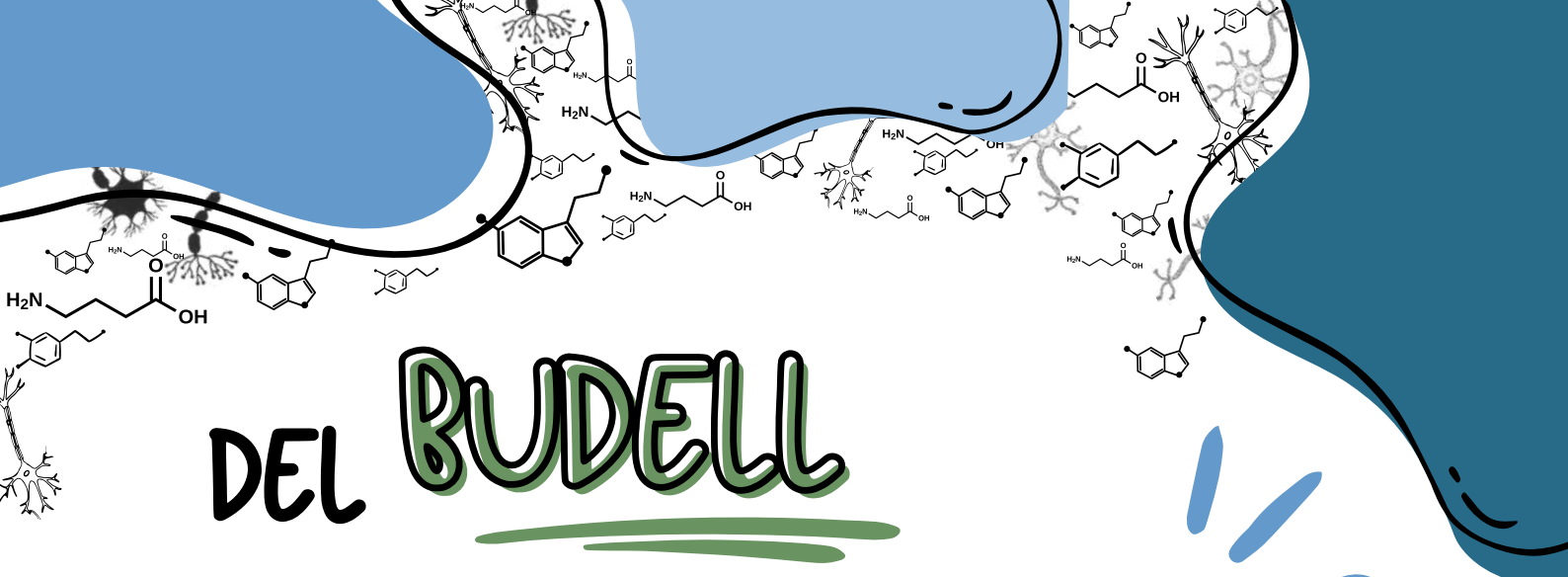
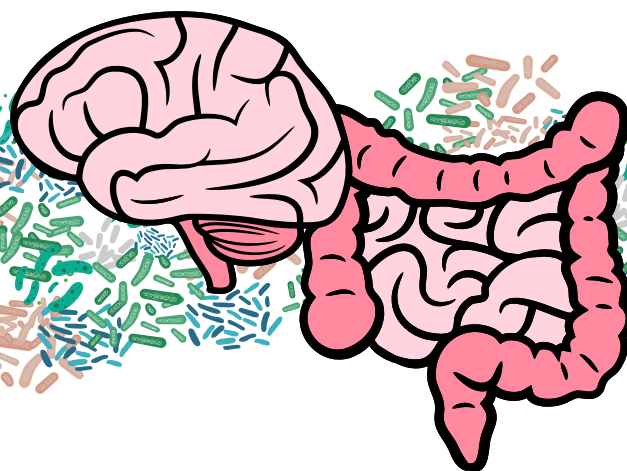




DEL BUDELL AL CERVELL

L'ECOSISTEMA DEL BENESTAR

Estudi sobre els efectes de la microbiota intestinal en la salut mental.



Un treball de recerca de Ferriol Camps Brugada
dirigit per Sílvia Santos Verdaguer
2n de Batxillerat A
INS Pere Alsius i Torrent
Banyoles, 23 de setembre de 2024



Agraïments

Dur a terme un treball d'aquesta magnitud ha estat una tasca que, sens dubte, no hagués estat possible sense l'ajut de moltes persones. Aquesta pàgina va dedicada a vosaltres. Gràcies!

En primer lloc, vull agrair profundament a la meva mare, Collell Brugada, qui, quan encara no tenia clar quin tema faria, em va donar la meravellosa idea d'endinsar-me en el món de la microbiota. A banda d'això, li agraeixo els suggeriments després d'una lectura general del treball, el seu cop de mà per plegar i repartir els tríptics, i, evidentment, el suport incondicional que m'ha estat donant tots els dies, sobretot en els més aclaparadors del curs. També vull esmentar la resta de la família: Patllari, Papa, els cosins i cosines, tiets i tietes, i els estimadíssims avis Josep, Carme, Rosa i Miquel. Us porto al cor i sort en tinc de vosaltres, del vostre suport, curiositat, suggeriments i ajudes.

En segon lloc, vull expressar el meu agraïment per la tutora del treball, Sílvia Santos, per la bona coordinació, confiança i orientació en tot aquest procés. Em sento afortunat d'haver tingut una tutora com ella, qui mai m'ha pressionat i sempre m'ha animat a fer-ho tot amb la millor motivació possible.

En tercer lloc, vull donar crèdit a tot l'equip docent del curs pels diversos consells o ajudes que m'han ofert en moments puntals, però sobretot, a la Pilar Rubert, la professora de biologia. Ella em va ajudar a desenvolupar i controlar la part pràctica amb tots els aspectes del laboratori, i també a revisar el marc teòric per tal que tot constés de rigor científic, per pura generositat. Cal destacar també l'ajut dels professors Xavier S., Anna S., Narcís B., Teresa C., Edgar G., Montse P., Imma T., Dolors R., Gemma C. i Sílvia T. A més, voldria agrair especialment als conserges de l'institut per obrir-me el laboratori de biologia cada dia que l'he necessitat.

En quart lloc, agraeixo l'ajuda de la nutricionista i dietista Marta Expósito i la psiconutricionista i neuroimmunòloga Marta Valls per ajudar-me a trobar fonts d'interès, així com per la verificació de la informació en el tríptic. A més, els dono les gràcies per dedicar-me un temps abans de començar el treball per comentar la viabilitat del projecte, i en això també em va ajudar la farmacèutica Anna Buxell.

Per acabar, m'agradaria fer especial menció de les fantàstiques amigues i companyes de curs que tinc: Jana P., Lei H., Violeta L., Alisson A. Per molt que gairebé sempre comentem que fer batxillerat és angoixant, en general, fer-lo amb vosaltres fa que valgui la pena. Les petites ximpleries i rialles plegats, juntament amb el suport mutu, han fet d'aquest projecte quelcom més amè.

Moltes gràcies a tothom.

Abstract

Cada vez son más los estudios que evidencian una correlación entre el bienestar intestinal y la microbiota con la salud mental. Debido a la proliferación de afecciones psicológicas en los últimos años, este trabajo pretende exponer la relevancia de susodichos microorganismos en el sistema nervioso central, centrándose en los trastornos depresivos y de ansiedad. Además, el marco teórico incluye una detallada descripción de la gran variedad de funciones de la microbiota en el cuerpo humano. A partir de la confirmación de la importancia de la microbiota intestinal, se ha diseñado un tríptico que sintetiza las ideas del trabajo con la finalidad de divulgar esta información. Finalmente, también se ha desarrollado una práctica de laboratorio para averiguar cuáles son los prebióticos más efectivos para el crecimiento de las bacterias de un psicobiótico. Y, aunque los resultados del experimento no sean concluyentes, todo el proceso de creación ha sido verdaderamente enriquecedor personal e intelectualmente.

Palabras clave: microbiota intestinal, prebióticos, probióticos, psicobióticos salud mental, eje intestino-cerebro, sistema nervioso central.

An increasing number of studies show a correlation between gut health and the microbiota with the mental health. Given the proliferation of psychological diseases in recent years, this project aims to highlight the relevance of these microorganisms in the central nervous system, focusing on depressive and anxiety disorders. Additionally, the theoretical part includes a detailed description of the wide variety of the roles the microbiota plays in the human body. Based on the confirmation of the microbiota's importance, a leaflet has been designed to summarize the main ideas of the work with the purpose of spreading this information. Finally, a laboratory practice has also been developed to determine which prebiotics are most effective for the growth of bacteria in a psychobiotic. And although the experiment's results are not conclusive, the entire creation process has been truly enriching both personally and intellectually.

Keywords: gut microbiota, prebiotics, probiotics, psychobiotics, mental health, gut-brain axis, central nervous system.

Índex

1. Introducció	3
1.1. Justificació	3
1.2. Objectius	4
1.3. Metodologia	4
 Marc teòric	
2. La morfologia del bacteri	5
2.1. Tipus de cèl·lules	5
2.2. Taxonomia dels bacteris	7
2.2.1. Domini Bacteria: Eubacteris	7
2.2.2. Domini Archaea: Arqueobacteris	10
 3. Els microorganismes del cos humà i el concepte de microbiota	11
3.1. La relació simbiòtica entre el cos humà i el microbioma	12
3.2. La microbiota present en diverses parts del cos	12
3.2.1. La microbiota oral	13
3.2.2. La microbiota pulmonar i de les vies respiratòries	14
3.2.3. La microbiota cutània	15
3.2.4. La microbiota urinària	16
3.2.5. La microbiota vaginal	16
3.2.6. La microbiota de les glàndules mamàries i de la llet materna	17
 4. La microbiota intestinal	17
4.1. Composició i funcions de la microbiota intestinal	18
4.1.1. Digestió i metabolisme	19
4.1.2. Maduració i regulació de la funció de barrera i del sistema immunitari	20
4.1.3. La influència sobre el sistema neuroendocrí	21
4.2. Eubiosi i disbiosi	23
4.3. Probiòtics	23
4.4. Prebiòtics	24
4.4.1. Taxonomia dels carbohidrats no digeribles	25
4.4.2. Característiques dels principals prebiòtics reconeguts	26
4.4.2.1. Inulina i fructooligosacàrids	26
4.4.2.2. Galactooligosacàrids	26
4.4.2.3. Lactulosa	26
4.4.2.4. Oligosacàrids de la llet materna	27
 5. La microbiota intestinal i el seu paper en el sistema neuroendocrí	27
5.1. L'eix intestí cervell i la seva relació amb la microbiota	27
5.2. La influència de la microbiota en el sistema nerviós	28
5.2.1. La microbiota i la permeabilitat intestinal	28
5.2.2. Neurohormones	29

5.2.2.1. GABA	29
5.2.2.2. Serotonina	30
5.2.2.3. Dopamina	30
5.2.3. Vies neuroanatòmiques	30
5.2.3.1. La microbiota i el sistema nerviós entèric	31
5.2.3.2. El nervi vague	31
5.2.3.3. L'eix neuroendocrí hipotalàmic pituïtari adrenal	32
6. La relació entre afeccions psiquiàtriques i la microbiota intestinal	33
6.1. Microbiota i ansietat	33
6.2. Microbiota i depressió	34
6.3. Ús de probiòtics com a fàrmacs per a la salut mental: els psicobiòtics	35
Marc pràctic	
7. Part pràctica	36
7.1. Cultiu microbiològic	36
7.1.1. Objectius	38
7.1.2. Hipòtesi	38
7.1.3. Disseny experimental	38
7.1.3.1. Material	38
7.1.3.2. Metodologia	38
7.1.3.3. Resultats i interpretació	42
7.1.3.4. Conclusions i observacions	43
7.1.4. Repetició de la pràctica	43
7.2. Tríptic divulgatiu	46
8. Conclusions	47
9. Bibliografia	49
10. Annexos	55
10.1. Annex I: Estudis sobre l'eficàcia dels psicobiòtics	55
10.2. Annex II: Imatges addicionals de la part pràctica	56
10.3. Annex III: Resultats i observacions de les plaques de Petri (primera repetició)	58
10.4. Annex IV: Resultats i observacions de les plaques de Petri (segona repetició)	63
10.5. Annex V: Document del tríptic	69
10.6. Annex VI: Fotografies de la disposició del tríptic en diferents establiments	71
10.7. Annex VII: Índex de figures	72

1. Introducció

En els darrers anys s'ha estat donant molt de protagonisme a uns inquilins que tenim per gairebé tot el cos i que s'ha descobert que tenen un paper fonamental en la nostra salut. Estem parlant ni més ni menys que de la microbiota: el conjunt de microorganismes que, mentre nosaltres els proporcionem una llar i aliment, vetllen pel nostre benestar, ja sigui ajudant a digerir aliments, amb la funció immunitària, o bé en la producció d'hormones i molècules importants. La composició de la microbiota és exclusiva de cada persona i, de fet, com que els microorganismes compten amb el seu propi genoma, tot el conjunt es pot considerar un òrgan més que tenim al cos, i al qual sovint no donem la importància que es mereix.

A més a més, de tots els òrgans colonitzats per la microbiota, un dels més importants és l'intestí, gràcies a les seves nombroses funcions immunitàries, la inigualable capacitat d'absorbir nutrients i la sorprenent producció d'hormones i neurotransmissors. De fet, avui en dia l'intestí és considerat el segon cervell, i tal dita ve en part de l'afirmació que l'intestí és, després del cervell, l'òrgan amb més neurones. És més, tot el tracte gastrointestinal és considerat un veritable sistema nerviós: el sistema nerviós entèric. A part d'això, el cos humà està replet de connexions invisibles que mai se'ns haguessin acudit, i una d'aquestes és la que hi ha entre el tracte gastrointestinal i el sistema nerviós central: l'eix intestí cervell.

Amb totes aquestes afirmacions és inevitable plantejar-nos si tot el que hi ha a l'intestí afecta a llarg termini el cervell, i la resposta sembla evident. Malgrat això, cal que no ens oblidem d'un factor que està estretament relacionat amb la salut intestinal, i que en conseqüència intervé en totes les seves funcions. És, en efecte, la microbiota intestinal.

1.1. Justificació

Escollir un tema per al treball de recerca no va ser una tasca gens fàcil, però des d'un inici vaig tenir clar que el tema seria quelcom relacionat amb el benestar de les persones, gràcies al meu creixent interès en el món de la medicina. En vista a la situació actual, és evident que cada vegada hi ha més problemes amb la salut psicològica de les persones, que dificulten moltíssimes tasques diàries. Es podria dir que ens estem trobant amb una pandèmia de malalties de salut mental. Ara bé, les malalties de salut mental, com són la depressió, l'ansietat o els trastorns de la conducta alimentària presenten un caràcter multifactorial. És per això que, en llegir un article al diari que explicava precisament la relació de la microbiota intestinal amb la salut mental, no vaig poder evitar lligar caps amb el fet que molts mals hàbits podrien alterar la microbiota i acabar conduint a problemes psicològics greus.

1.2. Objectius

Amb tot això, els objectius d'aquest treball de recerca inclouen investigar i cercar el paper de la microbiota en el cos humà, definir quines són les característiques i funcions específiques de la microbiota intestinal i explicar el perquè la salut intestinal afecta la salut mental mitjançant la producció de neurotransmissors a l'intestí i l'eix intestí cervell.

A banda d'això, també es vol desenvolupar una part pràctica per **confirmar la hipòtesi establerta que el prebiòtic de la lactulosa és el millor per la proliferació d'un probiòtic específic**, el qual s'ha vist que té un efecte positiu en la salut mental.

Finalment, tota la recerca es fa amb l'objectiu d'elaborar un tríptic informatiu que contingui resumida la informació més essencial sobre la microbiota, el benestar intestinal i els seus efectes en la salut mental.

1.3. Metodologia

Com que el tema de la microbiota intestinal és difícil de tractar en un laboratori, i més amb el pressupost d'un estudiant de 1r de batxillerat, l'enfocament del treball ha estat sobretot teòric.

En primer lloc, el marc teòric consta de 5 grans capítols que es van dividint en subapartats. Primerament, s'introdueix la morfologia i fisiologia dels bacteris, a més de la seva taxonomia. A continuació, es defineixen els conceptes de la microbiota, el microbioma, i la seva relació en diversos aparells i sistemes del cos humà. Posteriorment, s'aprofundeix en la microbiota intestinal com a tal i les seves característiques, per, finalment, detallar en els últims 2 capítols la seva relació amb el sistema nerviós central i algunes patologies de la salut mental.

En segon lloc, pel que fa a la part pràctica, ha consistit en la preparació d'uns medis de cultiu microbiològic amb prebiòtics en plaques de Petri i posteriorment a això, la sembra d'un probiòtic que se sap que té un efecte en la salut mental. La variable independent de l'experiment és el prebiòtic que conté el medi de cultiu, i la dependent és la proliferació bacteriana del probiòtic, ja que es té l'objectiu d'esbrinar amb quin prebiòtic el probiòtic és capaç de créixer millor.

En darrer lloc, hi ha l'elaboració d'un tríptic amb la informació més rellevant sobre la microbiota intestinal i el seu efecte en la salut mental, i sobre quins són els aliments que tenen més abundància del prebiòtic que s'ha vist més efectiu per potenciar els bacteris que afavoreixen el benestar mental. Tot això amb l'objectiu de deixar aquest tríptic a institucions públiques, consultes o botigues, per tal de divulgar aquest tema tan important per a la nostra salut.

2. La morfologia del bacteri

2.1. Tipus de cèl·lules

Tots els organismes considerats éssers vius estan formats de cèl·lules, les unitats individuals que s'ajunten per funcionar d'una manera específica, o poden romandre singulars i elles soles conferir un organisme. La seva principal finalitat és assolir les 3 funcions vitals: relació, nutrició i reproducció. Així doncs, els organismes es classifiquen en dos grans grups:

- **Organismes pluricel·lulars:** Formats per més d'una cèl·lula. Es caracteritzen per ser complexos, amb aparells i sistemes, que estan formats d'òrgans, els quals són un conjunt de teixits, conferits per la unió de moltes cèl·lules. El seu mètode de reproducció pot ser sexual o asexual.
- **Organismes unicel·lulars:** Formats per una sola cèl·lula que ja resulta ser l'individu. Són molt simples i de mides microscòpiques, i, a diferència dels organismes pluricel·lulars, poden viure en condicions extremes. El seu mètode de reproducció és asexual, és a dir, una sola cèl·lula mare es divideix en dos o més individus, que són les cèl·lules filles. Es poden dividir mitjançant bipartició, gemmació o pluripartició.

Les cèl·lules, al mateix temps es poden diferenciar segons la seva estructura i funció. Existeix la separació segons les cèl·lules siguin procariotes o eucariotes.

TIPUS DE CÈL·LULA	Cèl·lula procariota	Cèl·lula eucariota	
		Cèl. Eucariota animal	Cèl. Eucariota vegetal
IL·LUSTRACIÓ			
ÉSSERS VIUS ALS QUALS PERTANYEN	Bacteris	Animals, plantes, fongs, algues i protozous.	

Fig. 2.1. Taula comparativa dels tipus de cèl·lules. Font: Santillana.

Tal com indica la taula, les cèl·lules eucariotes són les que formen els animals, les plantes, els fongs, les algues i protozous. *Grosso modo* tenen una gran varietat d'orgànuls, que en comú, són: el reticle endoplasmàtic llis (REL), el reticle endoplasmàtic rugós (RER), l'aparell de Golgi, els ribosomes, els vacúols, els mitocondris, els peroxisomes, i els

glioxisomes. Emmagatzemen el seu material genètic en una estructura membranosa anomenada nucli, exclusiva d'aquest tipus de cèl·lules.

En canvi, la cèl·lula procariota és, pel que fa a l'estructura, una unitat molt més simple i petita (mesuren entre 1 i 10 μm). El seu citoplasma presenta com a únic orgànul els ribosomes, que en ajuntar-se formen poliribosomes i inclusions. A part d'això, també s'hi localitza el material genètic de la cèl·lula, que aquesta vegada no està rodejat per una membrana formant el nucli, sinó que es troba dispers. En relació amb la membrana plasmàtica, a diferència de les cèl·lules eucariotes, aquesta no conté colesterol i està envoltada d'una coberta gruixuda i rígida que s'anomena paret bacteriana, la qual pot estar recoberta per un revestiment gelatinós anomenat càpsula. En alguns casos poden tenir estructures fibril·lars anomenades fimbries adhesives, o flagels per a la locomoció.

El material genètic de les cèl·lules procariotes es presenta en dues formes possibles: el cromosoma bacterià i els plasmidis.

El cromosoma bacterià és, com indica el seu nom, un cromosoma, que en pot ser un de sol o varis. Consisteix en un DNA, circular o lineal, que pot estar enganxat a la membrana plasmàtica i conté la informació genètica i dirigeix el funcionament del metabolisme. El conjunt del material genètic delimita una regió del citoplasma bacterià anomenada nucleoide.

Els plasmidis són petites molècules de DNA extracromosòmic bicatenari, lineal o circular, amb replicació autònoma. La seva funció principal és la de complementar la informació genètica, aportant alguna característica no fonamental, com ara la resistència als antibiòtics. Per tant, no conté informació essencial, tot i contribuir a la supervivència i adaptació en el medi. Es poden integrar en el cromosoma bacterià i alguns poden ser transferits a cèl·lules receptores.

2.2. Taxonomia dels bacteris

Els organismes procariotes són els més antics i els més abundants. Per exemple, en un gram de sòl fèrtil s'hi pot trobar més de mil milions de bacteris.

Hi ha 4 tipus de formes de procariotes que en formar agrupacions confereixen uns grups amb una nomenclatura diferent. Els tipus de formes són els següents:

- **Cocs:** Tenen forma esfèrica.
- **Bacils:** Tenen forma allargada o de bastó.
- **Espirils:** Tenen forma d'espiral o de bastó caragolat.
- **Vibrions:** Tenen forma de coma ortogràfica.
- **Espiroquetes:** Tenen forma allargada i en espiral.

En el marc de les agrupacions d'aquests bacteris n'hi ha de diversa mena. Per exemple, si seguidament a la divisió cel·lular, els bacteris es queden formant filaments entre ells, es parla d'estreptococs o estreptobacils. Per contra, si adopten formes irregulars són estafilococs.

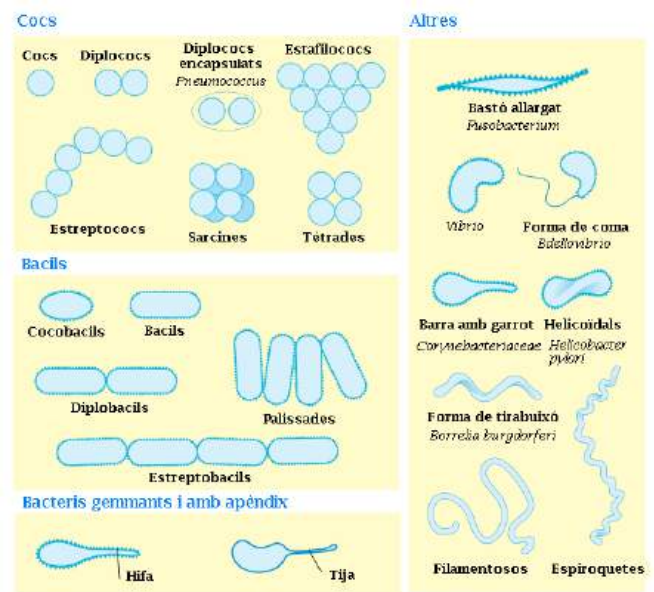


Fig. 2.2. Formes de bacteris i les seves agrupacions. Font: Wikipedia.

Malgrat que la seva morfologia i organització cel·lular són semblants, els procariotes tenen una diversitat estructural i metabòlica molt variada, i això permet diferenciar dos dominis diferents: Archaea i Bacteria.

2.2.1. Domini Bacteria: Eubacteris

Els eubacteris o bacteris, pròpiament dits, caracteritzen per ser organismes molt simples, amb parets cel·lulars de mureïna (excepte els micoplasmes) i el metabolisme dels quals té una gran variabilitat. En relació amb la classificació dels eubacteris es pot afirmar que es tracta d'una taxonomia realment complexa, ja que aproximadament s'han descobert 10.000 espècies, però és que, amb això i tot, poden haver-hi 10 milions més per descobrir. Per categoritzar-los, es tenen en compte diversos criteris com ara les característiques morfològiques, la tinció de Gram¹, la seva nutrició, la fisiologia, etc.

¹ La tinció de Gram és una tècnica tinció artificial que s'utilitza en microbiologia. Permet diferenciar els bacteris segons la seva paret cel·lular es teñeixi de blau marí (grampositius) o es mantingui rosada (gramnegatius).

Segons l'estructura de la paret cel·lular s'agrupen en organismes grampositius i gramnegatius.

- **Grampositius (G+):** La seva paret cel·lular és una gruixuda capa monoestratificada de mureïna. Alguns exemples són els estreptococs i estafilococs, els bacteris acidolàctics i els actinomicets.
- **Gramnegatius (G-):** La seva paret té una capa prima de mureïna i una membrana externa semblant a la membrana plasmàtica que els protegeix d'alguns antibiòtics. Alguns exemples són els bacteris fixadors de nitrogen, els cianobacteris i els enterobacteris.

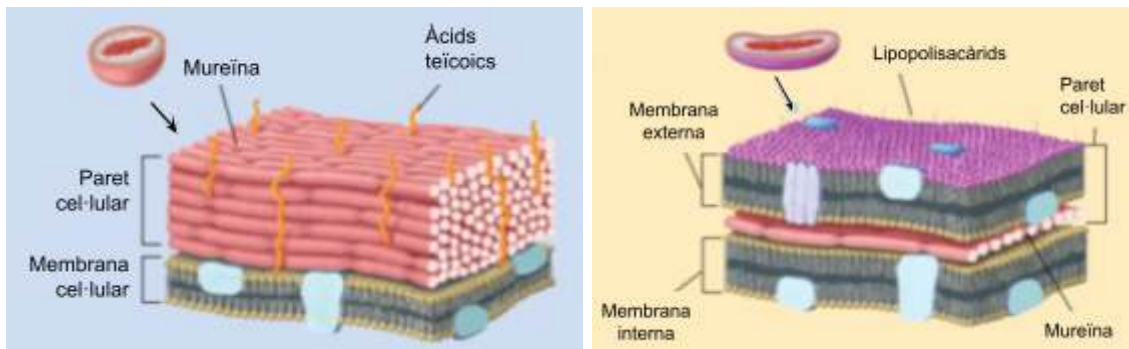


Fig. 2.3. Parts de la paret cel·lular dels bacteris grampositius (fons blau) i dels bacteris gramnegatius (fons groc).
Font: Santillana.

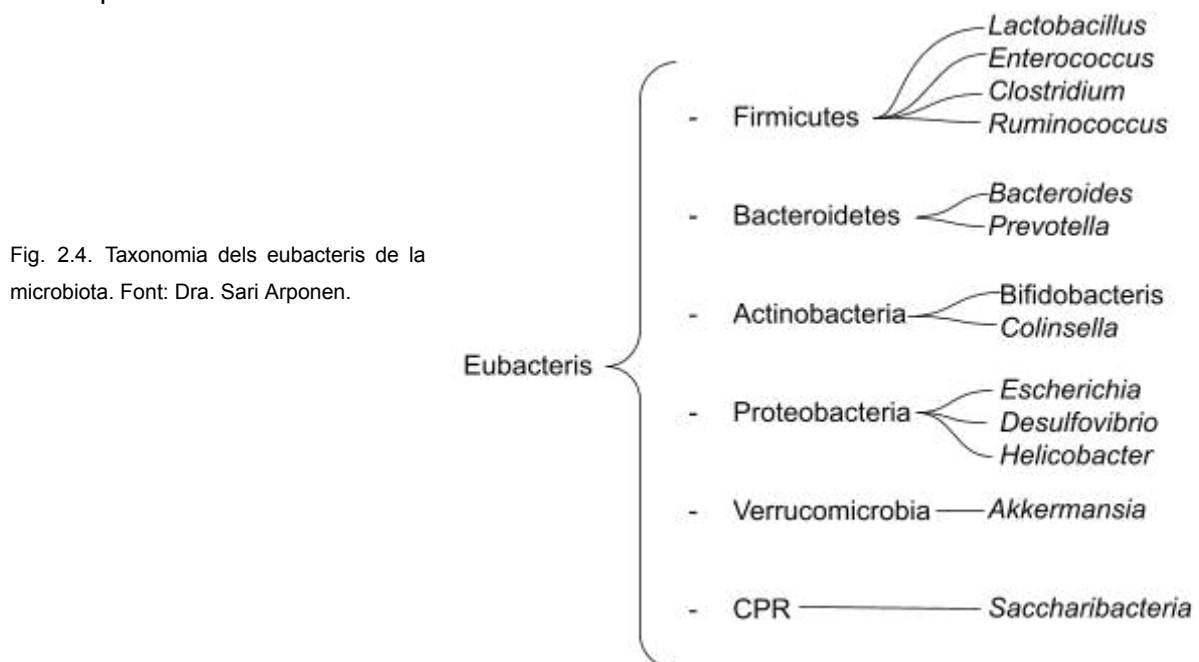
Segons les característiques fisiològiques i nutricionals, els bacteris es poden classificar en:

1. **Bacteris porpres i verds:** Són fotosintètics i anaerobis, i el seu pigment fotosintètic és la bacterioclorofil·la. Com que no poden utilitzar l'aigua com a font d'hidrogen, utilitzen l'àcid sulfhídric H_2S (sulfurosos) o bé altres molècules (no sulfurosos).
2. **Cianobacteris:** Són fotosintètics i aerobis, posseeixen un pigment blau, a més de clorofil·la. Poden ser unicel·lulars, pluricel·lulars o formar colònies filamentoses. La majoria són aquàtics i viuen lliures al mar o a les aigües dolces.
3. **Bacteris fixadors de nitrogen:** Tal com indica el nom, capten el nitrogen atmosfèric i el transformen en ions d'amoni que queda en el sòl, així que tenen un paper clau en el cicle del nitrogen. Ex.: *Azotobacter* i *Rhizobium* (present a les lleguminoses).
4. **Bacteris nitrificants:** Són quimioautòtrofs, capaços de formar compostos orgànics gràcies a l'energia alliberada en reaccions d'oxidació de compostos nitrogenats inorgànics, així que són molt importants perquè generen molècules que les plantes poden aprofitar. Hi ha els nitrosomes, que transformen l'amoni en nitrit, i els nitrobàcters, que transformen el nitrit en nitrat.
5. **Bacteris desnitrificants:** Transformen compostos inorgànics en nitrogen atmosfèric.

6. **Bacteris entèrics:** Són els bacteris que habiten a l'intestí dels animals, així que s'alimenten de matèria orgànica i contribueixen a la formació dels excrements. Ex.: *Escherichia coli*.
7. **Espiroquetes:** A més de caracteritzar una forma de bacteri (prims, llargs i ondulats), les espiroquetes es consideren una classificació d'eubacteris que habiten en medis aquàtics. Ex.: *Treponema pallidum* (causant de sífilis).
8. **Bacteris de l'àcid làctic:** Són els bacteris que oxiden el glicogen i donen lloc a l'àcid làctic, com ara el *Lactobacillus* (present a la llet, intervé en la formació de formatges i iogurts). Per tant, són bacteris fermentadors.
9. **Micoplasmes:** Es caracteritzen per ser de mida molt petita (0,1 - 0,8 micres) i no tenir paret bacteriana, de fet, és precisament per aquest motiu que no són afectats per molts antibiòtics i suposen paràsits. Ex.: *Mycoplasma pneumoniae* (pneumònia atípica a l'espècie humana).

Altrament, els eubacteris també es poden classificar segons unes famílies que comparteixen unes característiques determinades, com per exemple la família Firmicutes i Bacteroidetes (presents a l'intestí), Actinobacteria (present al sòl), Proteobacteria (bacteris patògens), Verrucomicrobia (present a aigua dolça, ambients marins, sòl i femta humana) i CPR (*Candidate Phyla Radiation*, bacteris ultrapetits presents a oceans i a la boca).

La classificació següent és la de les famílies d'eubacteris que constitueixen la microbiota, i en aquest cas, ha estat extreta del llibre “¡Es la microbiota, idiota!” de la Dra. Sari Arponen.



2.2.2. Domini Archaea: Arqueobacteris

Els arqueobacteris o arqueus són el tipus de bacteris que pertanyen al domini *Archaea*. Així com indica la morfologia del nom, el prefix “arqueo-” vol dir antic, per tant, els arqueobacteris són bacteris vells o primitius. De fet, és per l'atavisme d'aquests organismes que se'ls pot diferenciar dels eubacteris, atès que les seves característiques són tan diferents, així mateix com la seva fisiologia.

En primer lloc, malgrat que siguin classes diferents, és important fer menció que els arqueus tenen una estructura similar a la dels bacteris.

En segon lloc, el tret diferencial que indica la primitivitat dels arqueus és el seu metabolisme. Mentre que els eubacteris tenen la capacitat de dur a terme tots els tipus de metabolisme (fotosíntesi, degradació de compostos orgànics i degradació de matèria inorgànica), els arqueobacteris només poden realitzar el metabolisme quimiòtrof, és a dir, obtenen l'energia a partir de la degradació de compostos inorgànics, com ara l'àcid sulfhídric, l'amoníac o el sulfur d'hidrogen. Així doncs, com que aquest tipus de metabolisme és considerat el més primitiu, s'associa aquesta característica també als arqueobacteris. De fet, com que generalment els arqueobacteris són anaerobis i és freqüent que es donin condicions d'anaerobiosi, aquests quan produeixen metà a partir de diferents substrats, són considerats metanògens. Els podem trobar habitant a aiguamolls, pantans, aigües hidrotermals o al tracte digestiu d'animals.

A part de tenir un metabolisme diferent, els arqueobacteris també difereixen en la composició de la paret i la membrana cel·lular, així com en les seves altes capacitats que tenen de poder sobreviure en medis realment extrems, com per exemple la salmorra o les erupcions volcàniques. Per contra, els eubacteris només són capaços de proliferar en condicions ordinàries. És per això que els arqueus també es poden classificar segons les condicions en què viuen.

- **Halòfils extrems:** Aerobis, viuen en ambients hipersalins com llacs salins i profunditats marines.
- **Termòfils:** Sobreviuen en ambients de temperatures entre 45 °C i 121 °C, com ara sòls escalfats per l'activitat volcànica o falles en l'escorça oceànica.
- **Acidòfils:** Es desenvolupen en ambients amb pH inferiors a 3, com per exemple termes volcàniques amb fissures per les quals surten vapors sulfurosos.

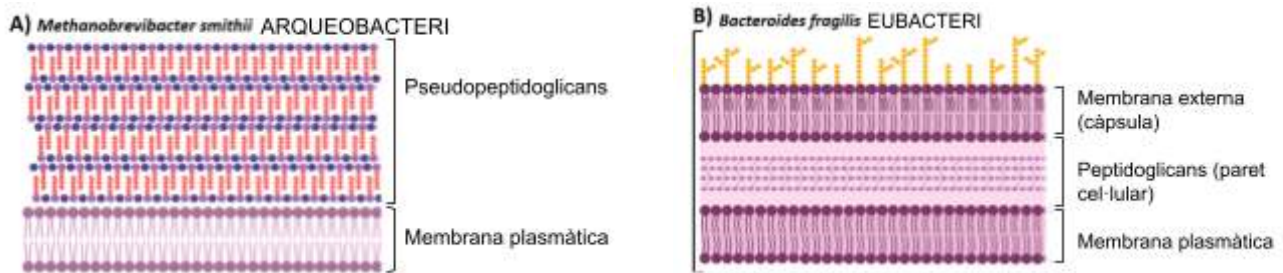


Fig. 2.5. Estructura de la paret cel·lular dels arqueobacteris (A) i dels eubacteris (B). Font: wikipèdia.

Pel que fa a la patogenicitat, els arqueus són bacteris completament lliures d'aquest camp. En altres paraules, els arqueus són bacteris no patògens, d'aquí que no causin malalties, a diferència dels eubacteris, que sí que poden incloure patògens dins del seu gran ventall d'espècies.

Formant part de la microbiota humana, en concret de l'intestí, hi habiten molts arqueobacteris. La majoria dels quals són metanògens, com ara *Methanobrevibacter smithii*, *Methanosphaera stadtmanae* i *Methanomassiliicoccus luminyensis*.

La relació que es produeix entre els arqueobacteris metanògens i els eubacteris (fermentadors) a l'intestí humà és simbiòtica, ja que aquests darrers, a partir de l'aliment, produeixen àcids grassos de cadena curta, a més de gasos com l'hidrogen, el diòxid de carboni, el metanol, etc. que els arqueus acaben transformant en metà, equilibrant així la concentració de les quantitats d'hidrogen, que en excés, poden resultar perjudicials pels bacteris fermentadors.

3. Els microorganismes del cos humà i el concepte de microbiota

S'ha de percebre el cos com un ecosistema, replet de diferents espècies que ocupen gairebé tots els òrgans. Dins d'un ecosistema hi ha els nínxols, uns llocs amb les condicions específiques, com ara la humitat, la temperatura, l'espai o la font d'aliment que permeten que una espècie es reproduïxi i d'aquesta manera n'augmenti la població. En el cos humà el conjunt de microorganismes (bacteris, fongs, arqueobacteris i alguns virus) que hi habiten se situen en nínxols com la pell, boca, vies respiratòries, tracte gastrointestinal, vies urinàries i tracte vaginal. Cada una d'aquestes comunitats en un entorn específic (un òrgan) és el que anomenen microbiota. Per això, quan es parla de la microbiota intestinal, es refereix exclusivament al conjunt de microorganismes que habiten en l'intestí.

En canvi, quan es refereix al conjunt de comunitats o a les interaccions entre microorganismes i cèl·lules dins una comunitat, tenint en compte les condicions ambientals i el seu genoma, es parla del concepte "microbioma", que és l'ecosistema intern que

conformem els humans. Descobert a finals dels anys 90, el microbioma és considerat un segon genoma o un nou òrgan, que és present durant tota la vida i diferent a cada persona, ja que hi ha una sèrie de factors que el modifiquen constantment, entre ells es troben l'edat, la dieta, els nivells hormonals, el lloc on es viu o la vida sexual.

El 2007 s'inicia als Estats Units el Projecte del Microbioma Humà (*The Human Microbiome Project* (HMP)), que consisteix en una sèrie d'estudis, utilitzant la metagenòmica², amb l'objectiu de crear una base de dades de referència sobre la composició microbiana normal d'humans sans i determinar els límits entre els quals varia la microbiota humana. Així doncs, l'HMP ha estat fonamental pels coneixements que tenim avui dia sobre la microbiota.

Una altra base de dades pública i gratuïta pel que fa a la microbiota, en concret, la del tracte aerodigestiu, és la eHOMD (*Expanded Human Oral Microbiome Database*), que inclou aspectes rellevants sobre la microbiota oral, és a dir, el conjunt de bacteris presents a la boca, al nas, a la faringe, als sinus paranasals i a l'esòfag, i de la microbiota present a les vies respiratòries.

3.1. La relació simbiòtica entre el cos humà i el microbioma

Els microorganismes han estat presents en el cos humà al llarg de l'evolució i són fonamentals per un bon funcionament d'aquest. Anomenen eubiosi l'equilibri a l'escala de microbioma, mentre que un desordre es denomina disbiosi. Així doncs, la relació establerta entre el cos humà i els microorganismes es tracta d'una simbiosi, on tots els individus de la relació en surten afavorits. Per una banda, el cos humà proporciona als microorganismes un entorn amb unes condicions favorables, a més de nutrients i oxigen, mentre que per l'altra banda, els microorganismes ajuden, entre altres, en la digestió, la producció de vitamines i hormones, contribueixen al sistema immunitari i a la protecció de les colonitzacions d'altres microorganismes patògens.

3.2. La microbiota present en diverses parts del cos

En conjunt, es diu que el cos té 10 vegades més bacteris que cèl·lules humanes, de fet, s'estima que són més de 40000 espècies les que hi habiten. Els òrgans exposats a un contacte permanent amb els microorganismes, com la pell i les mucoses, són fàcilment colonitzables, i en conseqüència, la microbiota n'és especialment present i indispensable, ja que a cada conjunt d'òrgans pot intervenir en funcions diferents.

² Ciència que estudia els gens microbians extrets directament de comunitats en mostres ambientals sense cultivar

3.2.1. La microbiota oral

La boca és un òrgan de gran importància que suposa principalment una cavitat a l'interior de l'organisme i és ineluctable en diverses funcions, ja que intervé tant en la nutrició com en la relació. Gràcies a les seves condicions i la saliva suposa l'hàbitat idoni per a més de 1900 espècies bacterianes que s'han descobert fins avui en dia. A banda d'això, es pot consultar a la base de dades d'eHOMD els tipus de bacteris orals i del tracte aerodigestiu. Tanmateix, a part de bacteris, a la boca igualment hi ha virus, arqueus i fongs.

Convé recalcar que, contràriament al que molta gent creu, la microbiota oral no és dolenta, el que ho és són les disbiosi. Una bacteriana equilibrada és essencial, mentre que tenir un ambient oral estèril és quelcom impossible; els microorganismes de la boca són necessaris per poder tenir una bona salut, tan bucal com de l'organisme. Sense ells no es podrien dur a terme moltes de les funcions primordials.

La majoria de bacteris en una boca sana són estreptococs i *Veillonella*, i la resta posteriorment es classifica en un munt de gèneres: *Selenomonas*, *Gemella*, *Prevotella*, *Corynebacterium*, *Actinomyces*, *Neisseria*, *Lactobacillus*... La majoria dels quals pertany als Firmicuts, com també als Proteobacteris.

Dins del benestar, el nombre d'espècies de bacteris rodeja els 150 i 500, ja que, en general, el nucli de la microbiota bucal canvia relativament poc al llarg de la vida. És quan apareixen bacteris patògens que sorgeixen els problemes. L'aparició sobtada d'aquesta mena de bacteris rau, principalment, en una mala higiene.

Respecte a les seves funcions, els bacteris presents a la saliva s'encarreguen de formar capes i establir relacions complexes entre ells mateixos que generen l'esmalt i les superfícies mucoses. Quan ens rentem les dents, aquesta biopel·lícula desapareix breument i, novament, es regenera. A més, hi ha bacteris que predisposen a les càries o a la periodontitis, és, aleshores, que la biopel·lícula pot esdevenir una capa més definitiva.

Amb relació als aspectes més generals, es pot afirmar que la microbiota oral no deixa de complir unes funcions molt similars a les de l'intestí:

1. **Antibacteriana:** S'estableix una relació de competència entre els bacteris patògens i els simbiòtics per l'obtenció de nutrients. Aquests darrers, a més, secreten bacteriocines³ que creen un ecosistema saludable i dificulten la proliferació de substàncies perjudicials a la salut humana.
2. **Immunitària:** Gràcies a l'eubiosi i la seva producció de citoquines, el sistema immunitari evita el risc d'inflamació en excés, així com contribueix al manteniment de l'esquelet cel·lular de les mucoses.

³ Substàncies aniquiladores de patògens.

3. **Metabòlica:** S'inicia el metabolisme de l'aliment.
4. **Química:** Redueix el nitrat, un compost que apareix en alguns aliments, en nitrit, que posteriorment, també per acció dels bacteris, es converteix en òxid nítric.

Com que una gran part de la microbiota oral arriba a l'intestí, els factors que la modifiquen són semblants als de la microbiota intestinal, però n'hi ha alguns que afecten exclusivament la microbiota oral: la higiene oral, la presència d'aparells d'ortodòncia o implants, l'ús de col·lutoris, el flux salival, característiques de l'aigua que es beu i l'estrès mecànic.

3.2.2. La microbiota pulmonar i de les vies respiratòries

Recentment, gràcies al desenvolupament de la biologia molecular i les noves tecnologies d'identificació genètica, s'ha demostrat la presència de microbis formant colònies complexes a les vies respiratòries inferiors, que procedeixen principalment de la microbiota de les vies aèries superiors. Paral·lelament, també s'han dut a terme nombrosos estudis que descriuen que les alteracions de la microbiota pulmonar i de les vies respiratòries poden resultar en afeccions de l'aparell respiratori, com ara la malaltia pulmonar obstructiva crònica, fibrosi quística i l'asma. A banda d'això, també s'ha precisat que la microbiota intestinal té influència en la salut pulmonar, ja que existeix l'eix intestí-pulmó, que, a més d'estar relacionat en la salut respiratòria, s'associa en gran part en els processos d'homeòstasi.

La microbiota pulmonar té un paper decisiu en la salut perquè manté un equilibri constant en l'emigració i eliminació microbiana, que depèn també de les mucoses i els seus moviments, la tos i la immunitat de l'hoste. És a dir, que la microbiota pulmonar i de les vies respiratòries, juntament amb l'eix intestí-pulmó, té una funció estretament lligada a la del sistema immunitari.

L'eix intestí-pulmó consisteix en una circulació sistèmica de flux sanguini o limfàtic que estableix una relació bidireccional de naturalesa microbiana i immunològica entre l'intestí i els pulmons. Hi intervenen bacteris, arqueus, fongs i virus, juntament amb el comportament de les seves comunitats. S'han trobat indicis que els seus encreuaments són factors clau a l'hora de tenir en compte com es produeix el manteniment de l'homeòstasi i l'evolució de diverses malalties.

Pel que fa al component microbià d'aquest microbioma, és important remarcar que ve determinat per tres factors:

1. La migració bacteriana a l'interior de les vies respiratòries.
2. L'eliminació dels bacteris.

3. La reproducció dels diferents components bacterians en el territori en funció de les característiques afavoridores locals.

Respecte a la seva composició, la microbiota pulmonar és molt similar a la de la microbiota intestinal, on, a més de predominar *Bacteroidetes* i *Firmicutes*, en el pulmó també hi ha abundància de *Proteobacteris*. Alguns exemples dels bacteris més abundants són: *Streptococcus spp*, *Veillonella spp*, *Prevotella spp*, *Fusobacterium spp* i *Porphyromonas*, a més d'una menor proporció de bacteris patògens, com ara *Haemophilus spp* i *Neisserias spp*, i juntament amb la presència de diversos virus i fongs.

La microbiota pulmonar es veu afectada pels mateixos factors que afecten a la microbiota del cos en general, però a banda d'aquests, els primers 1000 dies de vida tenen una especial influència en el desenvolupament de la microbiota d'un infant. Ja que, durant aquesta primera etapa, molts dels hàbits influeixen en el desenvolupament de la microbiota del cos de l'infant, sobretot en la pulmonar.

3.2.3. La microbiota cutània

La pell és l'òrgan més gran del nostre cos i du a terme nombroses funcions: immunitària, termoreguladora, endocrina, s'hi sintetitza la vitamina D, desintoxicadora i sociològica. Està composta, principalment, per 3 capes, l'epidermis, la dermis i la hipoderma.

És evident que, en ser constantment exposat a l'exterior, el cutis conté una gran varietat de microorganismes que formen l'ecosistema cutani: bacteris, arqueus, virus, fongs i àcars. Els bacteris són presents a l'epidermis, les glàndules, els fol·licles pilosos, i, fins i tot, al greix subcutani. A banda d'això, la microbiota cutània és fonamental, perquè, com en altres teixits, s'enfronta als microorganismes patògens i regula aspectes com l'esterilització de les ferides i la inflamació, ja que està estretament relacionada amb la producció de citokines, quimiocines, pèptids antimicrobians i limfòcits T locals.

La presència d'aquesta varia segons factors com el pH, la temperatura i la presència de pèl o glàndules. Aproximadament, hi ha entre 10^{10} i 10^{11} bacteris per metre quadrat. Respecte a la seva composició, la majoria de bacteris de la pell són Actinobacteris, com ara *Corynebacterium*, que, juntament amb els Proteobacteris i els Bacteroidetes, són sobretot presents en àrees humides, com les aixelles. En canvi, els *Propionibacterium* i els Firmicutes, com els estafilococs, abunden en zones sebàcies com la cara.

En relació amb els fongs, les espècies més abundants de pertanyen al gènere *Malassezia*. Específicament, en els peus hi prolifera una gran varietat de fongs com els *Aspergillus*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus* i *Epinococcum*. Dels virus, però, n'hi ha pocs coneixements. Els més destacats són els papil·lomavirus, els poliomavirus i els retrovirus. I,

pel que fa als àcars, la seva varietat és més aviat escassa, però les espècies més importants són el *Demodex folliculorum* i el *D. Brevis*.

Finalment, convé destacar que, a banda de les alteracions del microbioma cutani causades per factors similars en altres sistemes (ambient, alimentació, ús d'antibiòtics, etc.), a la pell, el pH hi interfereix en gran manera: les disminucions d'aquest són perjudicials per a la microbiota, mentre que les elevacions són favorables. Altrament, la salut mental també està estretament relacionada amb la pell i la seva microbiota. Un clar exemple d'això és l'estrès psicològic que mitjançant l'augment en els glucocorticoides endògens es compromet la permeabilitat, l'homeòstasi de la barrera, la integritat de l'estrat corni i la defensa antimicrobiana (Patiño i Morales, 2013)⁴. Tanmateix, també és coneguda la presència de l'eix intestí-cervell-pell, que ja va ser establert als anys 30 de la mà de Stokes i Pillsbury, relacionant la depressió amb la modificació de la flora intestinal i la inflamació cutània.

3.2.4. La microbiota urinària

Malgrat que molts anys s'ha cregut el contrari, l'orina també conté microbiota. S'han dut a terme estudis que demostren que la seva composició afecta en nombroses afeccions, com ara els càlculs renals, diversos tipus de càncer del sistema urinari, la hipertensió arterial i la diabetis. A més, està molt relacionada amb la microbiota intestinal, per això els factors que beneficien aquesta també ho són per la microbiota urinària.

Cal destacar la presència de l'eix intestí-ronyons, que justifica les associacions que s'han fet de la insuficiència renal crònica i l'hemodiàlisi a canvis desfavorables de la microbiota intestinal, i com alguns probiòtics ha pogut reduir-ne els marcadors de la inflamació.

3.2.5. La microbiota vaginal

La microbiota vaginal també està estretament relacionada amb la salut d'aquest òrgan, i per tant a la salut sexual i reproductiva. Aquesta flora va ser descoberta el segle XIX per l'obstetrícia i ginecòleg alemany Albert Döderlein i conté tant bacteris aerobis com d'anaerobis. La seva composició consta de, entre altres, *Gardnerella vaginalis*, *L. crispatus*, *L. gasseri*, *Candida*, estreptococs, estafilococs i lactobacils, essent aquests últims de gran importància, ja que secreten àcid làctic que manté el pH de la vagina baix, inhibint el creixement de patògens.

L'eubiosi és fonamental perquè el creixement desmesurat de la *Candida* o la *Gardnerella* pot ser perjudicial. A més, protegeix del càncer de coll uterí en presència del virus del papil·loma humà. Aspectes com les relacions sexuals, la menstruació i moment del

⁴ Patiño, L. A., & Morales, C. A. (2013). Microbiota de la piel: el ecosistema cutáneo. *Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica*, 21(2), 147-158.

cicle menstrual, els tractaments hormonals, l'edat, les dutxes vaginals i l'edat d'un embaràs poden alterar la composició de la microbiota vaginal.

3.2.6. La microbiota de les glàndules mamàries i de la llet materna

La microbiota és present a les glàndules mamàries, i, en conseqüència, també a la llet materna. Hi ha diverses teories sobre de què depèn la formació d'aquesta, però la més acceptada és la de la ruta enteromamària. La ruta enteromamària consisteix en el procés on les cèl·lules dendrítiques penetren l'epiteli intestinal i en capten bacteris preservant la integritat de tal barrera. Posteriorment, el bacteri es pot propagar a mucoses distants a la de l'aparell digestiu, entre les quals s'inclou la de la glàndula mamària. Per tant, es podria afirmar que la microbiota de la glàndula mamària té una composició similar a la de l'intestí.

Respecte a la microbiota de la llet materna, aquesta té un paper essencial en la salut del nou-nat, ja que du a terme funcions de gran importància, com ara la colonització de l'intestí (i seguint el principi d'exclusió competitiva, els bacteris no patògens s'imposen sobre els patògens en competir pel mateix nínxol), el metabolisme de nutrients, la maduració del tracte digestiu, la protecció davant de malalties infeccioses, la maduració del sistema immunitari i el desenvolupament de funcions cognitives. Entre altres, està majoritàriament composta per lactobacils, estreptococs, enterococs, estafilococs, i lactococs.

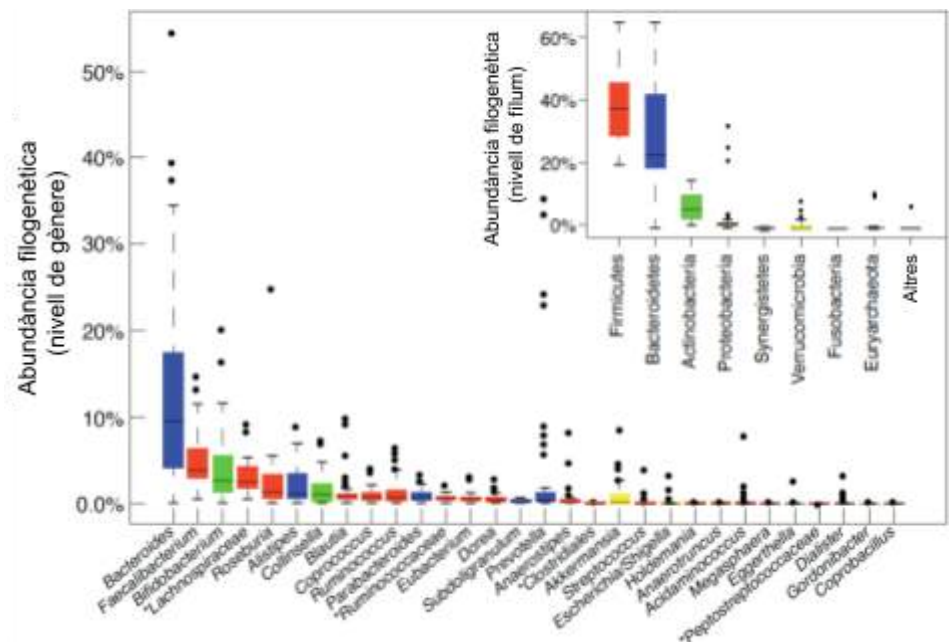
4. La microbiota intestinal

Un dels hàbitats amb major diversitat de microorganismes és el tracte gastrointestinal, que conté una gran varietat de bacteris, virus i fongs, que en conjunt són necessaris per al bon funcionament de l'aparell digestiu, així com del cos. Són característiques tals com la temperatura, la humitat, l'acidesa o l'oxigen que proporcionen una gran varietat de nínxols específics on només alguns microbis poden proliferar. Per exemple, l'estómac, que té un pH de 2 només s'hi poden desenvolupar espècies aeròbiques i resistents a l'acidesa, com l'*Helicobacter pylori*. En canvi, l'intestí prim, amb un pH de 4 i poc oxigen, és habitable per bacteris anaerobis, com ara els del gènere *Streptococcus* i *Lactobacillus*. Pel que fa a l'intestí gruixut, la diversitat microbiana augmenta considerablement gràcies al pH 7, les condicions anaeròbiques i la presència d'aliments disponibles: proteïnes no digerides, àcids grassos de cadena curta i glúcids complexos dels vegetals ingerits. Algunes de les espècies bacterianes que es poden trobar aquí són *Faecalibacterium*, *Escherichia* i *Bifidobacterium*.

4.1. Composició i funcions de la microbiota intestinal

Respecte als gèneres bacterians principals (figura 4.1), a escala de soca, cada individu conté un patró distintiu de comunitats microbianes amb moltes soques úniques que no es troben en altres individus. Dins d'un mateix individu, hi ha diferències destacables en els diferents trams del tub digestiu, de la femta, i de la mucosa intestinal, tot i que generalment es detectin les mateixes soques en proporcions diferents.

Fig. 4.1. Composició bacteriana de la microbiota intestinal a nivell de gènere i a nivell de filum, obtinguda mitjançant la seqüenciació massiva d'ADN extret de mostres fecals d'individus espanyols i danesos de la cohort de METAHIT (Arumugam et al., 2011).⁵ Font: Arumugam et al., (2011).



Pel que fa al seu desenvolupament, la colonització microbiana i el desenvolupament d'una microbiota intestinal comença abans del part, ja que els microorganismes envaeixen l'entorn fetal gràcies a les connexions maternes (Perez-Muñoz et al., 2017)⁶. La microbiota intestinal és la clau pel desenvolupament del sistema immunitari i l'homeòstasi de l'individu, i les primeres fases de colonització són crucials.

L'adquisició de la microbiota es veu influïda per nombrosos factors: el tipus de part, l'edat gestacional, l'alimentació inicial, l'exposició a antibiòtics (inclosos els administrats a la mare)... Els nadons nascuts per part vaginal tenen una microbiota inicial similar a la de la vagina materna, mentre que els nascuts mitjançant cesària mostren perfils propis de la pell o de l'ambient. Pel que fa a casos prematurs, presenten nivells reduïts de bacteris anaerobis, com ara *Bifidobacterium* o *Bacteroides*, i nivells més alts d'enterobacteris, que inclouen patògens potencials. A més, els infants alletats exclusivament amb lactància materna tenen una microbiota on dominen microorganismes beneficiosos, com els bifidobacteris, en

⁵ 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(7346), 174-180.

⁶ Perez-Muñoz, M. E., Arrieta, M. C., Ramer-Tait, A. E., & Walter, J. (2017). A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *microbiome*, 5, 1-19.

comparació amb les lactàncies de fórmula. A banda d'això, altres factors com la presència de germans grans, mascotes o l'ambient rural o urbà també hi influeixen.

Arribada la introducció de l'alimentació sòlida i la retirada de la lactància augmenta progressivament la diversitat microbiana i la capacitat per degradar hidrats de carboni complexos i produir vitamines. A 3 anys, la microbiota intestinal s'assembla ja a la de l'adult, tot i que alguns grups microbians es defineixen a l'adolescència.

En l'adult, el 90% dels bacteris intestinals pertanyen a 2 grups: *Bacteroidetes* i *Firmicutes*. Els Proteobacteris, Actinobacteris, Fusobacteris i Verrucomicrobia completen el 10% restant juntament amb alguns arqueus. A més a més, la microbiota intestinal inclou:

- Llevats, que formen una comunitat poc diversa i se n'identifiquen aproximadament 20 espècies a l'intestí de l'adult sa.
- Un component viral dominat per bacteriòfags, que regulen l'ecosistema intestinal mitjançant el control de la proliferació d'espècies dominants i la transferència horitzontal de gens.
- Protoctists.

Els estudis longitudinals demostren que, a part dels aspectes ja esmentats sobre el part i la lactància, també hi ha una gran llista de factors que influeixen en la composició de la microbiota: la dieta, l'ús de fàrmacs i tòxics, les característiques geogràfiques i l'ambient en el qual es viu, la genètica, el sistema immunitari, l'edat, la freqüència de l'activitat física, els viatges, l'estrès, la higiene, la vida sexual i els nivells hormonals. Aquests es veuen reflectits en la composició microbiana d'un mateix individu. A part d'això, cal destacar que les diferències entre subjectes diferents són molt més grans que les diferències intra individuals, ja que encara que puguin existir aquestes fluctuacions, l'ecosistema microbià tendeix a tornar al seu patró típic. Així doncs, la microbiota intestinal consta d'una gran capacitat de resiliència que li permet tornar a l'estat previ a una pertorbació, com per exemple un episodi de diarrea aguda o després d'un tractament d'antibiòtics.

A banda de les ja esmentades, les principals funcions de la microbiota intestinal són:

4.1.1. Digestió i metabolisme

La microbiota intestinal exerceix un paper clau en el procés digestiu i la regulació metabòlica de l'hoste. Part dels aliments que consumim no es degraden completament, ja que no disposem dels enzims necessaris, i els residus que no s'absorbeixen arriben al colon, on hi ha una gran densitat de microorganismes amb recursos metabòlics addicionals. El procés més comú és la fermentació d'hidrats de carboni complexos, que generen, per una banda, àcids grassos de cadena curta, els quals serveixen com a font d'energia o arriben a

òrgans distals mitjançant el torrent circulatori per exercir altres funcions importants, o per l'altra banda, poden generar vitamines del grup B o la vitamina K.

Altres motius pels quals la microbiota intestinal exerceix un paper regulador rellevant en l'homeòstasi metabòlica de l'individu és la seva intervenció en les següents funcions:

- La transformació de compostos dietètics inactius en molècules bioactives.
- L'extracció d'energia a partir d'un aliment, que varia en funció de la composició microbiana.
- La regulació de l'emmagatzematge de lípids.

4.1.2. Maduració i regulació de la funció de barrera i del sistema immunitari

El tracte gastrointestinal, que consisteix en una barrera selectiva constituïda per cèl·lules epitelials, ha desenvolupat mecanismes de defensa davant d'agents ambientals adversos als quals està exposat per la via oral (al·lèrgens, contaminants, patògens...), mantenint, simultàniament, tolerància enfront de la microbiota comensal resident o les proteïnes de la dieta. Per fer-ho, les mateixes cèl·lules epitelials limiten el contacte directe de microorganismes amb les cèl·lules immunològiques especialitzades de la làmina pròpia, i la seva propagació sistèmica, contribuint a l'homeòstasi immunològica.

Aquesta barrera inclou enteròcits, cèl·lules enteroendocrines, cèl·lules caliciformes, cèl·lules M, que participen en la captura d'antígens, i cèl·lules de Paneth.

- Les cèl·lules caliciformes secreten glicoproteïnes de mucina que s'ajunten generant capes de moc a l'intestí gruixut, així, s'hi atrapa un gran nombre de microbis, evitant l'accés a l'epiteli i facilitant-ne l'eliminació en la femta.
- Les cèl·lules de Paneth, presents a l'intestí prim, secreten pèptids antimicrobians que inhibeixen el creixement de determinats bacteris i se n'impedeix el contacte directe amb l'epiteli. Tanmateix, els bacteris comensals regulen l'expressió dels gens que codifiquen la mucina i en modifiquen el patró de glicosilació, així com la producció de pèptids antimicrobians, tot això contribueix a regular l'adhesió, colonització i invasió microbiana.

A part d'això, la microbiota comensal també té un efecte tròfic, que influeix en la proliferació de les cèl·lules epitelials i el manteniment de les unions intercel·lulars. D'aquesta manera, contribueix a enfortir la funció de l'epiteli com a barrera física enfront de l'entrada d'agents exògens (Soderholm i Pedicord, 2019)⁷. Un altre mecanisme defensiu que limita l'accés de bacteris a la mucosa és la producció de la immunoglobulina A, que ve arran que

⁷ Soderholm, A. T., & Pedicord, V. A. (2019). Intestinal epithelial cells: at the interface of the microbiota and mucosal immunity. *Immunology*, 158(4), 267-280.

les cèl·lules dendrítiques reconeixin i capturen petites quantitats de bacteris i interaccionen amb les cèl·lules B i T de les plaques de Peyer, fet que activa les cèl·lules plasmàtiques i aleshores es produeixen immunoglobulines A específiques. Aquestes són transportades a través de l'epiteli i s'uneixen als bacteris intestinals, contribuint al control de patògens i neutralitzant toxines per afavorir la seva eliminació.

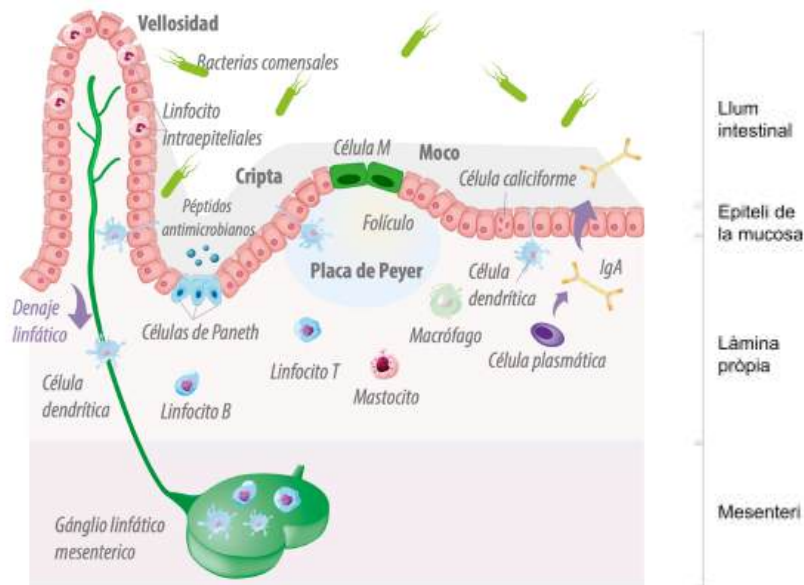


Fig. 4.2. Esquema representatiu de les funcions immunològiques de l'intestí. Font: revista nutriNews novembre 2022.

Així doncs, els microorganismes intestinals influeixen en el desenvolupament i en la funció del sistema immunitari, ja que, a través dels receptors de reconeixement de patró molecular microbià, o bé pels metabòlits alliberats per la mateixa microbiota intestinal, actua com a estímul per a les respostes de barrera i l'acció del sistema immunitari. Per tant, un desequilibri en la microbiota intestinal pot donar lloc a una desregulació immunològica, i en conseqüència, contribuir a l'aparició de trastorns inflamatoris i autoimmunes crònics.

4.1.3. La influència sobre el sistema neuroendocrí

La microbiota i els metabòlits generats a l'intestí a partir de la dieta configuren senyals neurals i endocrines que influeixen en òrgans i teixits distants. D'aquesta manera, la microbiota contribueix en funcions tan diverses com la regulació del balanç energètic, com d'altres que depenen del sistema nerviós, incloent-hi funcions cognitives, l'estat d'ànim i el comportament, amb l'eix intestí-cervell.

Amb la generació d'àcids grassos de cadena curta, la microbiota actua sobre la mucosa intestinal i s'activen diversos receptors que estimulen la producció d'hormones enteroendocrines per part de les cèl·lules L. Això contribueix a regular l'homeòstasi energètica, el metabolisme de la glucosa, la sensibilitat a la insulina, la termogènesi i la

gana, a través d'efectes endocrins sobre òrgans perifèrics (el fetge i el teixit adipós blanc i marró), i mitjançant les vies de senyalització neural (del sistema nerviós entèric i autònom) que arriben al sistema nerviós central, s'integren els senyals que regulen el balanç energètic a curt i a llarg termini.

Les cèl·lules epitelials també estan implicades en la síntesi de glucocorticoides, que porten a terme una funció antiinflamatòria i endocrina, i tant la seva síntesi com l'expressió dels seus receptors es pot veure modificada per la composició de la microbiota intestinal. Això és degut al fet que els bacteris comensals participen en la regulació dels glucocorticoides de forma dependent de l'eix hipotalàmic-hipofisiari-adrenal. És per això que la disminució de la microbiota intestinal interromp l'expressió dels gens implicats en els ritmes de producció de corticosterona en l'ili⁸ i això comporta alteracions importants, com ara la hipersecreció sostinguda de corticosterona a nivell sistèmic, i, al mateix temps, a un estat d'hiperglucèmia i resistència a la insulina.

A banda d'això, la microbiota també intervé en la formació directa o indirecta de compostos neuroactius, inclosos diferents neurotransmissors (serotonina, dopamina, àcid γ-aminobutíric [GABBA]...) que influeixen en les funcions cerebrals, el comportament, el metabolisme i la immunitat. Per exemple, la influència de la microbiota en la síntesi de serotonina és molt rellevant, ja que fins a un 90% del neurotransmissor, que exerceix funcions essencials a nivell central i perifèric, se sintetitza a l'intestí. En l'àmbit del sistema nerviós central, la serotonina és clau en la regulació de l'estat d'ànim, l'apetit i les funcions cognitives, i a escala intestinal regula la inflamació i la motilitat⁹ (Agustí et al., 2018)¹⁰.

A més, la microbiota intestinal pot estar implicada tant en la reducció dels nivells de serotonina per la seva capacitat de metabolitzar el triptòfan, com en la seva producció perquè estimula l'expressió dels gens implicats en la seva síntesi, possiblement a través de l'efecte estimulador dels àcids grassos de cadena curta (Reigstad et al., 2015)¹¹.

Cal remarcar que la desregulació del sistema serotogènic està relacionat amb malalties inflamatòries cròniques induïdes per la dieta. Així doncs, la modulació microbiana de la biosíntesi de la serotonina i de l'expressió dels seus receptors mitiga la inflamació intestinal i els símptomes depressius.

⁸ Darrera porció de l'intestí prim, entre el jejú i el cec.

⁹ Facultat dels organismes vius que els permet de moure's espontàniament o en resposta a estímuls de diversa mena.

¹⁰ Agustí, A., García-Pardo, M. P., López-Almela, I., Campillo, I., Maes, M., Romaní-Pérez, M., & Sanz, Y. (2018). Interplay between the gut-brain axis, obesity and cognitive function. *Frontiers in neuroscience*, 12, 155.

¹¹ Reigstad, C. S., Salmonson, C. E., Rainey III, J. F., Szurszewski, J. H., Linden, D. R., Sonnenburg, J. L., ... & Kashyap, P. C. (2015). Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *The FASEB Journal*, 29(4), 1395.

4.2. Eubiosi i disbiosi

Com ja s'ha explicat prèviament en aquest treball, les comunitats microbianes que habiten un nínxol viuen en un estat d'equilibri que es caracteritza per l'abundància d'espècies que tenen una relació de comensalisme i simbiosi amb l'hoste, on tots surten beneficiats. Aquesta situació es coneix com a “eubiosi”. Per contra, el terme “disbiosi” es refereix al desequilibri que implica la pertorbació de l'estat de simbiosi i es reconeix per canvis qualitatius o quantitatius en la composició i funcions de la microbiota. No obstant això, determinar què és una microbiota “normal”, tant en composició com en funcions, suposa una tasca difícil pels múltiples factors ja esmentats que n'influeixen la configuració, i per la gran variabilitat inter i intra-individual en condicions fisiològiques. (Bäckhed et al., 2012)¹²

Els estats de disbiosi generalment es caracteritzen per la pèrdua o la representació insuficient d'espècies beneficioses que habitualment són dominants i per un augment d'espècies minoritàries com patobionts o patògens oportunistes. Els canvis poden ser específics de cada nínxol i de cada malaltia, i poden comportar l'alteració global de l'estructura de la microbiota, o la pèrdua o adquisició d'espècies concretes.

La disbiosi suposa un problema per a la nostra salut, debilita el sistema immunitari i provoca una menor producció d'àcids grassos de cadena curta, que tenen un paper clau en la prevenció de diverses patologies de caràcter crònic. Nombrosos estudis han demostrat recentment que hi ha una gran quantitat de malalties associades al desequilibri del microbioma humà, com la diabetis, l'obesitat, diferents tipus de càncer, malalties autoimmunes, síndrome metabòlica, la malaltia inflamatòria intestinal, així com trastorns neurològics.

Són múltiples els factors que poden implicar l'origen d'una disbiosi, entre els quals hi ha l'ús d'antibiòtics i altres medicaments, l'estrès, factors genètics, la dieta, l'estil de vida... A més, si el factor desencadenant és intens o persistent en el temps, el procés pot conduir a patir una malaltia, generalment de caràcter crònic o recurrent, i de patró inflamatori. És per això, que en els primers anys de vida, una disbiosi materna pot afectar l'adquisició inicial de microbiota intestinal d'un nadó, amb possibles conseqüències a curt i llarg termini.

4.3. Probiòtics

Els probiòtics consisteixen en microorganismes vius que després de la seva ingesta en un nombre específic, poden resultar beneficiosos per la salut de l'hoste, més enllà

¹² Bäckhed, F., Fraser, C. M., Ringel, Y., Sanders, M. E., Sartor, R. B., Sherman, P. M., ... & Finlay, B. B. (2012). Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell host & microbe*, 12(5), 611-622.

d'aquells que són inherents a la nutrició bàsica. (Hill et al., 2014)¹³ Alguns dels beneficis evidenciats són tals com:

- La millora de l'estat d'equilibri de la microbiota i salut intestinal.
- Reducció de patologies com la diarrea aguda infantil, la intolerància a la lactosa, l'intestí irritable, la dermatitis atòpica o el càncer de còlon.
- Prevenció de la diarrea associada a antibiòtics.
- Estimulació del sistema immunitari.
- Síntesi i millora de la biodisponibilitat dels nutrients.

Els probiòtics són classificats en bacterians i de llevats. Dels bacterians hi ha els gèneres *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Enterococcus*, *Bacillus* i soques no patògenes d'E. coli que competeixen amb el seu homòleg patògen. Pel que fa al tipus de llevat només existeix el gènere *Saccharomyces boulardii*.

Existeixen múltiples probiòtics, però no tots són iguals i els seus efectes curatius varien segons l'afecció i en dependència del tipus de probiòtic, per gènere, espècie i soca.

4.4. Prebiòtics

Els prebiòtics es defineixen com a substàncies de la dieta (sobretot polisacàrids no amilacis i oligosacàrids no digeribles per enzims humans) que nodreixen a uns grups seleccionats de microorganismes que habiten en l'intestí a través de la seva fermentació, fet que afavoreix el creixement de bacteris beneficiosos sobre els nocius.

Els beneficis que els prebiòtics produeixen a la salut són tals com la regulació immunitària, la producció de metabòlits bacterians i la producció d'àcids grassos de cadena curta en funció del creixement bacterià, ja que els prebiòtics, en general, estan relacionats amb la proliferació de bacteris intestinals. Per tant, suposen una via eficaç per modificar l'ecosistema intestinal.

S'han establert tres trets per considerar un ingredient alimentari com a prebiòtic (Guillot, 2018)¹⁴:

1. És un producte natural no hidrolitzat, resistent a l'àcid clorhídric i no degradable pels enzims en el tracte digestiu superior (esòfag, estómac i duodè).
2. Ha de ser capaç de modificar la microbiota intestinal del còlon després d'haver estat selectivament fermentat per un o diversos bacteris.

¹³ Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., ... & Sanders, M. E. (2014). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*.

¹⁴ Guillot, C. C. (2018). Actualización en prebióticos. *Revista Cubana de Pediatría*, 90(4), 3-16.

3. Suposa una estimulació selectiva de bacteris intestinals i indueix beneficis per la salut.

4.4.1. Taxonomia dels carbohidrats no digeribles

Els carbohidrats no digeribles es classifiquen en colònics i prebiòtics.

- Els carbohidrats no digeribles colònics arriben a l'intestí gros i aporten energia i nutrients, i actuen com a substrat per la microbiota de l'hoste.
- Els carbohidrats no digeribles prebiòtics es caracteritzen per tenir un “efecte bifidogènic”, és a dir, que estimulen el creixement de *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* de la microbiota del còlon. (Ruas-Madiedo et al., 2015)¹⁵

Els principals tipus de cada classificació són:

Carbohidrats no digeribles	Denominació de carbohidrats no digeribles
Ingredients colònics (polisacàrids estructurals de les plantes)	- Pectines - Hemicel·lulosa o cel·lulosa - Gomes - Alguns oligosacàrids derivats de la soja - Glucooligosacàrids - Arabinooligosacàrids
Prebiòtics	- Fructans de tipus inulina - Fructooligosacàrids (FOS) - Galactooligosacàrids (GOS) - Lactulosa - Oligosacàrids de la llet materna (HMO)

Fig. 4.3. Taula de taxonomia de carbohidrats no digeribles. Font: pròpia.

¹⁵ Ruas-Madiedo, P., Rùperez, P., Redondo-Cuenca, A., Sanz, M. L., Clemente, A., Corzo, N., ... & Plou, F. J. (2015). Prebiòtics; concepto, propiedades y efectos beneficiosos. *Nutrición hospitalaria*, 31(1), 99-118.

4.4.2. Característiques dels principals prebiòtics reconeguts

4.4.2.1. Inulina i fructooligosacàrids

La inulina està constituïda per oligosacàrids i polisacàrids, mentre que els FOS només per oligosacàrids. Tots dos arriben intactes al còlon, on seran metabolitzats per la microbiota intestinal, ja que no poden ser degradats ni absorbits en el tracte digestiu superior.

Cal destacar que la fermentació dels FOS en el còlon produeix una sèrie d'efectes fisiològics:

- Augment de la quantitat de bifidobacteris en el còlon.
- Augment de l'absorció del calci.
- Augment del pes de la femta.
- Escorçament del temps de trànsit gastrointestinal (en conseqüència es va de ventre més sovint).

És per això que la inulina i els FOS són considerats com a ingredients alimentaris útils per la salut, així que són addicionalment afegits en múltiples aliments com el iogurt, cereals o galetes desenvolupats per la indústria alimentària.

4.4.2.2. Galactooligosacàrids

Els galactooligosacàrids són uns prebiòtics naturalment presents en la llet, i pel que fa a la indústria, són obtinguts a partir de la lactosa procedent del sèrum de formatge. El GOS actua estimulant el creixement de bacteris productors d'àcid làctic i és considerat un ingredient alimentari en diversos països, com ara el Japó, la Unió Europea i els Estats Units (Meléndez Rentería et al., 2011)¹⁶.

4.4.2.3. Lactulosa

La lactulosa és un disacàrid sintètic que no és hidrolitzat per l'intestí prim, de manera que arriba sense modificacions al còlon, on és selectivament metabolitzat pels lactobacils i bifidobacteris. A part d'això, s'ha demostrat que té un efecte positiu en el creixement de tals bacteris i, per contra, disminueix significativament el nombre de clostridis, estreptococs i enterobacteris.

¹⁶ Meléndez Rentería, N. P., Aguilar, C. N., Nevárez Moorillón, G. V., & Rodríguez Herrera, R. (2011). Compuestos prebióticos: de las moléculas al ser humano. *Revista de la Sociedad Venezolana de microbiología*, 31(1), 6-12.

4.4.2.4. Oligosacàrids de la llet materna

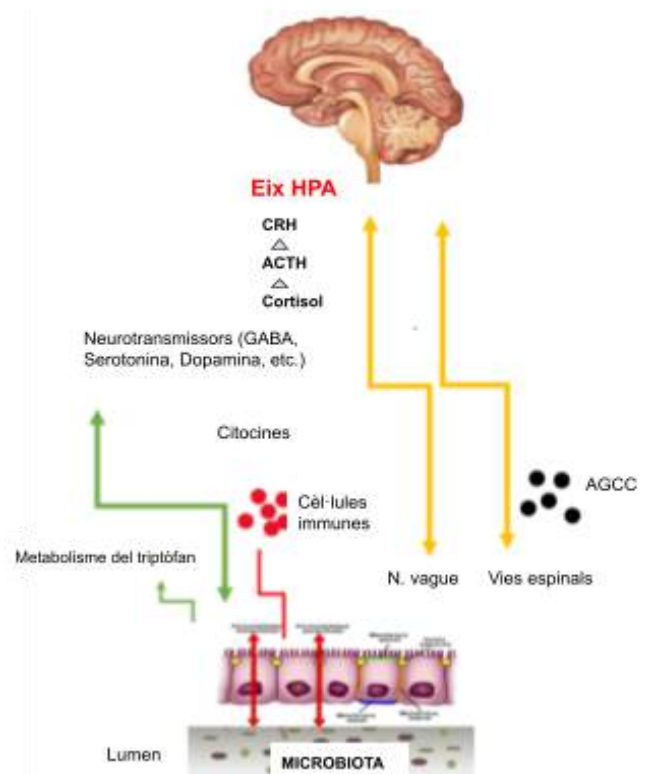
La llet materna conté fins a un 10% de glúcids, on sobretot predomina la lactosa, el seu principal disacàrid (55-70 g/L). En canvi, els oligosacàrids són presents en grau més baix (12-14 g/L), tot i que cal destacar que en el calostre aquests són més abundants (22-24 g/L). Degut a la seva estructura molecular, els HMO no són reductibles i arriben al còlon sense ser digerits, afirmant el seu paper de prebiòtic. En ser ingerits pel lactant, els HMO confereixen el ja esmentat “efecte bifidogènic”, així com d’antiinfecció.

5. La microbiota intestinal i el seu paper en el sistema neuroendocrí

5.1. L’eix intestí cervell i la seva relació amb la microbiota

L’eix intestí cervell és el terme que refereix a la connexió bidireccional entre el sistema nerviós central i el tracte gastrointestinal, a través de nervis, hormones, sistema immunitari i altres senyals moleculars. En aquest eix de comunicació hi intervé la microbiota intestinal, a més del sistema nerviós entèric¹⁷, el sistema nerviós autònom, el sistema neuroendocrí i el sistema neuroimmune. Així doncs, aquest eix actua com un sistema fisiològic integrat que uneix els diferents senyals endocrins, immunològics, neuronals i nutricionals aferents i eferents entre el sistema gastrointestinal i el cervell.

Fig. 5.1: Rutes de comunicació entre la microbiota i el cervell.
Nota: AGCC, àcids grassos de cadena curta; HPA, eix hipotàlem hipofisi adrenal; GABA, àcid gamma aminobutíric; CRH, corticotropina; ACTH, hormona adrenocorticotròpica. Font: Ochoa Peralta, Carlos Roberto. (Peralta i Roberto, 2021) ¹⁸.



¹⁷ Que pertany als intestins.

¹⁸ Peralta, O., i Roberto, C. (2021). Papel de la microbiota intestinal en el sistema neuroendocrino.

Com ja s'ha esmentat, la microbiota gastrointestinal intervé en nombroses funcions de la salut humana, una de les quals és la contribució directa i indirecta en els senyals des de l'intestí cap al sistema nerviós central al llarg de l'eix intestí cervell. Per tant, la microbiota intestinal també participa en moltes funcions pel que fa al sistema nerviós central.

En relació amb els efectes de la microbiota intestinal sobre la fisiologia cerebral, s'inclouen la generació de connexions sinàptiques, la regulació de neurotransmissors i factors neurotròfics. Malgrat això, els mecanismes precisos mitjançant els quals la microbiota intestinal impacta en les funcions cerebrals i conductuals, són, fins al dia d'avui, desconeguts a causa de la variació i complexitat dels mateixos mecanismes.

A més, tal com ja s'ha mencionat, se sap que la microbiota intestinal influeix en nombrosos aspectes del metabolisme de l'hoste mitjançant la producció de precursors metabòlics d'hormones i neurotransmissors, tot i que en alguns casos també poden produir els metabòlits actius. A banda d'això, els bacteris influeixen en l'estat immunitari de l'hoste, fet que altera la interacció subsegüent entre el sistema immunitari i el sistema nerviós.

De manera paral·lela, el sistema nerviós entèric està connectat al sistema nerviós central per mitjà del nervi vague, que facilita una comunicació neuroquímica directa entre els senyals que regula la microbiota intestinal a nivell entèric i que es difonen al cervell (Forsythe et al., 2014)¹⁹.

5.2. La influència de la microbiota en el sistema nerviós

5.2.1. La microbiota i la permeabilitat intestinal

Cal introduir que la barrera intestinal està composta per diverses capes: la microbiota intestinal, la capa mucosa externa, la capa epitelial i la làmina pròpia. A banda d'això, hi ha el moc secretat per cèl·lules epitelials, que actua com una barrera protectora i conté enzims digestius i antibacterians, així com anticossos per un bon funcionament de tal funció.

En referència a la barrera epitelial, aquesta serveix en l'absorció de nutrients, però també actua com a barrera física gràcies a les unions estretes entre cèl·lules epitelials. Aquesta funció de barrera és fonamental, ja que separa els microorganismes de les cèl·lules immunitàries, que, en cas de contacte, desenvoluparien una resposta inflamatòria. O sigui que una barrera malmesa permetrà que els components externs entrin en contacte amb les cèl·lules immunitàries, i la resposta inflamatòria podria provocar danys al mateix teixit.

¹⁹ Forsythe, P., Bienenstock, J., & Kunze, W. A. (2014). Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication. Microbial endocrinology: the microbiota-gut-brain axis in health and disease, 115-133.

A més, les cèl·lules enteroendocrines o cèl·lules L, especialitzades en produir diverses hormones endocrines i paracrines, també es distribueixen per la capa epitelial, la qual, en conjunt amb la làmina pròpia, constitueixen la regió del cos amb més cèl·lules immunològiques. En concret, a la barrera epitelial hi ha limfòcits, sobretot de tipus CD 8+, mentre que a la làmina pròpia s'hi troben macròfags, cèl·lules plasmàtiques, cèl·lules presentadores d'antígens, limfòcits, etc.

Un altre punt a destacar és com a través de diferents mecanismes la microbiota intestinal i els seus metabòlits han evidenciat participar en la permeabilitat intestinal, funció immunitària, motilitat, sensibilitat intestinal i l'activació del sistema nerviós entèric.

Actualment, el rol de la microbiota en la funció normal de la barrera intestinal queda recolzat pels estudis que demostren com en casos de desordres gastrointestinals, alguns tractaments dirigits amb la modulació de la microbiota intestinal redueixen la permeabilitat intestinal. Per exemple, en models experimentals de colitis, varis probiòtics poden reduir la permeabilitat intestinal, ja que s'augmenta el nombre de proteïnes transmembrana, les quals preserven la unió entre cèl·lules epitelials. Tanmateix, els mateixos probiòtics també ajuden a produir moc, i per tant contribueixen a mantenir la barrera física en l'epiteli intestinal.

És important esmentar que l'increment de la permeabilitat intestinal pot conduir a una translocació de bacteris o de productes metabòlics bacterians, que poden alterar el sistema nerviós entèric, així com el central. En conseqüència, això provoca l'estimulació del teixit limfoide mesentèric, i conseqüentment, es produeix una resposta immunitària que pot conduir a l'alliberació de citocines inflamatòries i a l'activació del nervi vague i les vies aferents neuronals. Tot això pot modular l'activitat del sistema nerviós central i del sistema nerviós entèric.

5.2.2. Neurohormones

La microbiota intestinal està associada amb la síntesi de diferents molècules neuroactives, com ara la serotonina, la dopamina, el GABA, la melatonina, les catecolamines, l'acetilcolina i la histamina.

5.2.2.1. GABA

En primer lloc, el GABA (àcid gammaaminobutíric) és un neurotransmissor inhibitori que participa en diverses funcions del sistema nerviós central, incloent-hi els trastorns de depressió i ansietat. La relació amb l'intestí ve del fet que alguns integrants de la microbiota intestinal participen en l'alliberament del GABA. Aquest procés es deu a l'acció de l'enzim glutamat descarboxilasa, present en alguns bacteris, el qual descarboxila el glutamat present en certs aliments i en conseqüència en facilita la conversió a GABA. Atès que

aquest neurotransmissor és fonamental per la modulació del comportament, s'ha demostrat que l'administració de probiòtics capaços de sintetitzar GABA pot augmentar la disponibilitat d'aquest neurotransmissor, fet que pot contribuir a una millor gestió de l'angoixa (Foster i Neufeld, 2013)²⁰ (Foster et al., 2017)²¹. Amb això s'ha demostrat la producció de GABA, gràcies al metabolisme del glutamat monosòdic d'algunes espècies de bifidobacteris i lactobacils.

5.2.2.2. Serotonina

Un fet rellevant de la serotonina és que el 90% de la seva producció té lloc a l'intestí i ve regulada per la microbiota, a través del metabolisme del triptòfan, un aminoàcid obtingut a partir de la dieta. Alguns dels bacteris productors de serotonina són els de gènere *Latobacillus* i *Bifidobacterium*. Tot i que la relació amb la microbiota pugui semblar dubtosa, ja que la serotonina generada per les cèl·lules intestinals no pot travessar la barrera hematoencefàlica²², la microbiota actua sobre els nivells dels precursors serotogènics i del transportador de serotonina que participa en l'activació i modulació de la serotonina central. A part d'això, hi ha estudis que evidencien que quan animals axènics amb nivells augmentats de triptòfan comencen a tenir bacteris metabolitzadors del triptòfan a l'intestí, els nivells circulants de triptòfan disminueixen i els de serotonina a l'hipocamp augmenten (Jenkins et al., 2016)²³. Finalment, cal destacar que la serotonina té un paper important en la modulació de l'ansietat, la depressió i el benestar general.

5.2.2.3. Dopamina

La dopamina és un neurotransmissor relacionat amb la motivació, el plaer i la recompensa. Tot i que la major part de dopamina se sintetitza en el cervell, s'ha evidenciat que alguns bacteris intestinals en poden produir, ja que, tal com s'ha demostrat en ratolins axènics, aquests presenten menor quantitat de dopamina en comparació amb ratolins convencionals.

5.2.3. Vies neuroanatòmiques

L'intestí pot interactuar amb el cervell bidireccionalment mitjançant diferents vies neuroanatòmiques en les quals intervé el sistema nerviós entèric, el sistema nerviós autònom i el nervi vague.

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 Foster, J. A., Rinaman, L., & Cryan, J. F. (2017). Stress & the gut-brain axis: regulation by the microbiome. *Neurobiology of stress*, 7, 124-136.

²² Xarxa de vasos sanguinis i teixits de cèl·lules molt juntes que eviten el pas de substàncies potencialment perilloses de la sang al cervell.

²³ Jenkins, T. A., Nguyen, J. C., Polglaze, K. E., & Bertrand, P. P. (2016). Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the gut-brain axis. *Nutrients*, 8(1), 56.

5.2.3.1. La microbiota i el sistema nerviós entèric

El sistema nerviós entèric s'encarrega del funcionament bàsic gastrointestinal (motilitat, secreció de mucosa, flux sanguini, etc.) i el seu control és dut a terme gràcies al nervi vague. Aquest complex funciona gràcies a un sistema de comunicació neurohumoral bidireccional, que s'ha vist demostrat en casos on hi ha una correlació entre les alteracions de la microbiota intestinal i malalties com l'encefalopatia hepàtica, l'ansietat o el colon irritable.

En aquestes malalties existeix una disbiosi que s'associa a canvis en la motilitat i secrecions gastrointestinals i produeix una hipersensibilitat visceral. En aquestes circumstàncies també es veuen alterades les cèl·lules neuroendocrines i les del sistema immunitari, fet que modifica l'alliberació de neurotransmissors, la qual cosa podria resultar en diferents manifestacions psiquiàtriques.

Així doncs, es pot proposar la comunicació bidireccional en aquest eix: la microbiota afecta el comportament humà, i, simultàniament, alteracions en aquest s'associen en canvis a la microbiota.

5.2.3.2. El nervi vague

El nervi vague, que exerceix funcions motores i cognitives, és un dels principals nervis del sistema nerviós i té un llarg recorregut que s'estén des del bulb raquidi²⁴ fins a les cavitats i vísceres del tronc, passant per la regió cervical, el tòrax i la cavitat abdominal. Funciona com el sensor de la microbiota, transmetent directament, transfereix la informació de l'intestí al sistema nerviós central, on s'integra per generar una resposta adequada o inadequada segons les condicions i la informació rebuda.

Altres aspectes a destacar del nervi vague són que mostra propietats antiinflamatòries per mitjà de les seves vies aferents i eferents, i s'ha pogut descriure en estudis com la presència de trastorns com la síndrome de l'intestí irritable (SII) i la malaltia inflamatòria intestinal (MII) poden provocar l'alteració del to vagal.

En quadres de SII i MII s'han observat quadres de disbiosi, en dubte de si són la causa o la conseqüència de tals trastorns. Convé destacar que, generalment, els pacients de SII presenten també estrès i alteracions de l'estat emocional, la qual cosa comporta una modificació en la microbiota intestinal.

Per altra banda, s'ha observat que l'administració a ratolins de la soca *Lactobacillus rhamnosus* JB-1 afavoreix la transcripció del receptor GABA en el sistema nerviós central (fet que modifica el seu comportament) però això només en ratolins que conserven la seva

²⁴ El bulb raquidi és una estació de canvi entre el cervell i la medul·la espinal, conté els centres per la regulació de les activitats respiratòria, vasomotora, cardíaca i reflexes.

integritat vagal, ja que el mateix experiment es va realitzar en ratolins vagotomitats i no es van observar els mateixos efectes. Així doncs, es pot identificar el nervi vague com la comunicació moduladora entre la microbiota i el cervell.

5.2.3.3. L'eix neuroendocrí hipotalàmic pituïtari adrenal

La resposta a l'estrès engloba una àmplia gamma de canvis conductuals i fisiològics que es desencadenen davant d'un estat real o percebut de risc. El factor alliberador de la corticotropina (alliberada a l'hipotàlem) té el paper central en la resposta a l'estrès, ja que regula l'eix hipotalàmic pituïtari adrenal (HPA). En resposta a l'estrès s'inicia una cascada d'esdeveniments que acaba amb l'alliberació de glucocorticoides des de l'escorça adrenal. Com a resultat dels efectes fisiològics i conductuals dels glucocorticoides, diversos mecanismes s'involucren en el control i activació de l'eix HPA i la seva resposta integrada a l'estrès.

Pel que fa a la microbiota intestinal, aquesta és fonamental per la correcta maduració del sistema neuroendocrí, ja que, tal com han demostrat molts estudis, el seu establiment a l'inici de la vida és vital pel desenvolupament postnatal d'una reacció apropiada a l'estrès, fet que és rellevant pel bon desenvolupament de l'eix HPA. Un estudi amb ratolins axènics, convencionals i de colonitzats per patògens específics, va observar que els nivells de l'hormona adrenocorticotropa (ACTH) i corticosterona es van elevar molt més en resposta a l'estrès en els ratolins axènics que en els ratolins colonitzats per un germen específic. Com que, a banda d'això, aquesta resposta exagerada a l'estrès es podia revertir parcialment si el ratolí acabava tenint una colonització intestinal per una soca de *Bifidobacterium infantis* durant les primeres etapes de la vida, es pot concloure que l'exposició a microorganismes en etapes primerenques del desenvolupament és necessària per desenvolupar un sistema HPA que sigui completament susceptible a la regulació neuronal inhibidora (Nobuyuki et al., 2004).

Un altre fet destacable és que les accions de la microbiota també afecten a l'eix HPA, regulant l'alliberació del cortisol. En ratolins axènics s'ha observat una reacció completament exagerada en la producció de citocines inflamatòries davant de situacions d'estrès. En canvi, nombrosos estudis han demostrat que nivells alts de *Lactobacillus rhamnosus* es correlacionen a menors nivells de cortisona, millor control de l'estrès, menor depressió i alliberació de citocines inflamatòries (Bravo et al., 2011). Altrament, estudis demostren que petites exposicions a estrès poden impactar en el perfil de la microbiota, la resposta a l'estrès i l'activació de l'eix HPA (Galley et al., 2014).

6. La relació entre afeccions psiquiàtriques i la microbiota intestinal

6.1. Microbiota i ansietat

Tot i que s'han realitzat molts estudis recents en animals sobre l'associació entre la microbiota intestinal i l'ansietat, aquesta relació ha estat poc investigada en humans. Alguns estudis han trobat que pacients amb ansietat presenten una microbiota intestinal amb menor diversitat i una major proporció de bacteris del gènere *Bacteroides*. A més, l'exposició crònica a l'estrès pot desregular la microbiota intestinal, provocant una disminució dels nivells de *Firmicutes*, *Bacteroidetes* i *Lactobacillus spp.*, mentre que augmenta els nivells d'*Oscillibacter spp.*

Addicionalment, s'ha dut a terme l'experiment del trasplantament de la microbiota intestinal de pacients amb depressió a rates i s'ha observat en aquestes canvis en la seva microbiota i el desenvolupament de comportaments similars als de crisis d'angoixa. Tot això obre una porta a suposar que la microbiota intestinal podria ser una via per intervenir en la prevenció o la millora dels símptomes d'ansietat.

Gràcies al fet que la microbiota intestinal està altament relacionada amb el sistema nerviós central, i que la microbiota és fàcilment modificable a través dels hàbits, consum de fàrmacs, probiòtics i prebiòtics, amb tot això, la microbiota intestinal pot ser una potencial diana terapèutica per tractar l'ansietat i molts altres trastorns mentals propis del sistema nerviós central. Tal estratègia es podria aplicar o bé evitant i limitant els efectes dels agents bacterians que puguin alterar negativament la permeabilitat intestinal, o bé potenciant la presència d'aquelles espècies bacterianes que tinguin un efecte positiu sobre els mecanismes ja esmentats: sigui reimplantant o suplementant periòdicament aquells bacteris amb efectes positius (mitjançant probiòtics) o incrementant la ingesta de substrats que facin créixer tals espècies bacterianes (mitjançant prebiòtics).

Partint del fet que els àcids grassos de cadena curta (AGCC) són essencials pel manteniment de la barrera intestinal, es pot deduir que tindran un efecte beneficiós per la salut totes aquelles espècies bacterianes que promoguin la síntesi d'AGCC. Així mateix, s'ha trobat una important disminució de l'abundància de gèneres productors d'AGCC (*Faecalibacterium*, *Eubacterium rectale*, *Lachnospira*, *Butyricicoccus* i *Sutterella*) en subjectes amb trastorn d'ansietat generalitzada. A part d'això, els AGCC tenen un efecte neuroprotector, com l'àcid butíric, que en forma de butirat de sodi augmenta l'expressió del

factor neurotròfic derivat del cervell, i millora en conseqüència les activitats relacionades amb la memòria. Per això, la ingesta de probiòtics que augmentin la fermentació bacteriana dels aliments tenen resultats positius en la salut mental del pacient.

6.2. Microbiota i depressió

La depressió, reconeguda com un problema de salut mental a escala mundial, té un impacte negatiu en la salut general de la població. No té un origen concret, es tracta d'un trastorn multifactorial. Pel que fa a la microbiota intestinal, múltiples estudis han descobert com la disbiosi i la permeabilitat de l'intestí suposen un factor considerable en l'aparició i el desenvolupament de la depressió, atès que la microbiota té una alta influència en el sistema nerviós central i la producció de neurotransmissors (Liu et al., 2023)²⁵. A més, estudis amb ratolins han demostrat que, després de rebre un trasplantament fecal de pacients amb trastorn depressiu major, els rosegadors també desenvolupen símptomes depressius. Això posa de manifest que la disbiosi intestinal pot precedir i jugar un paper crucial en l'origen de la depressió.

A part d'això, s'han observat canvis de la composició de la microbiota intestinal en pacients amb trastorn depressiu major, concretament amb relació a la diversitat i l'abundància relativa d'espècies bacterianes específiques. Per exemple, hi ha més abundància dels bacteris del gènere *Actinobacteria*, *Firmicutes* i *Bacteroidetes*, mentre que disminueix la quantitat de bacteris del gènere *Blautia*, *Faecalibacterium* i *Coprococcus* (Yang et al., 2020)²⁶. Tot i això, a causa de la gran variabilitat de la microbiota és molt comú que pacients amb trastorn depressiu major mostrin una composició microbiana variada especialment quan pertanyen a diferents grups d'edat o regions geogràfiques.

Finalment, convé destacar l'evidència d'un cicle viciós patològic on l'aparició de canvis patològics associats a la depressió també poden agreujar l'estat de disbiosi, mentre que les alteracions en el microbioma intestinal que es produeixen a l'inici d'un trastorn depressiu major poden empitjorar aquest trastorn. Tot plegat contribueix, a llarg termini, a la disbiosi i l'alteració de l'ambient intestinal (Chidambaram et al., 2022)²⁷.

²⁵ Liu, L., Wang, H., Chen, X., Zhang, Y., Zhang, H., & Xie, P. (2023). Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. *EBioMedicine*, 90.

²⁶ Yang, J., Zheng, P., Li, Y., Wu, J., Tan, X., Zhou, J., ... & Xie, P. (2020). Landscapes of bacterial and metabolic signatures and their interaction in major depressive disorders. *Science advances*, 6(49), eaba8555.

²⁷ Chidambaram, S. B., Essa, M. M., Rathipriya, A. G., Bishir, M., Ray, B., Mahalakshmi, A. M., ... & Monaghan, T. M. (2022). Gut dysbiosis, defective autophagy and altered immune responses in neurodegenerative diseases: Tales of a vicious cycle. *Pharmacology & Therapeutics*, 231, 107988.

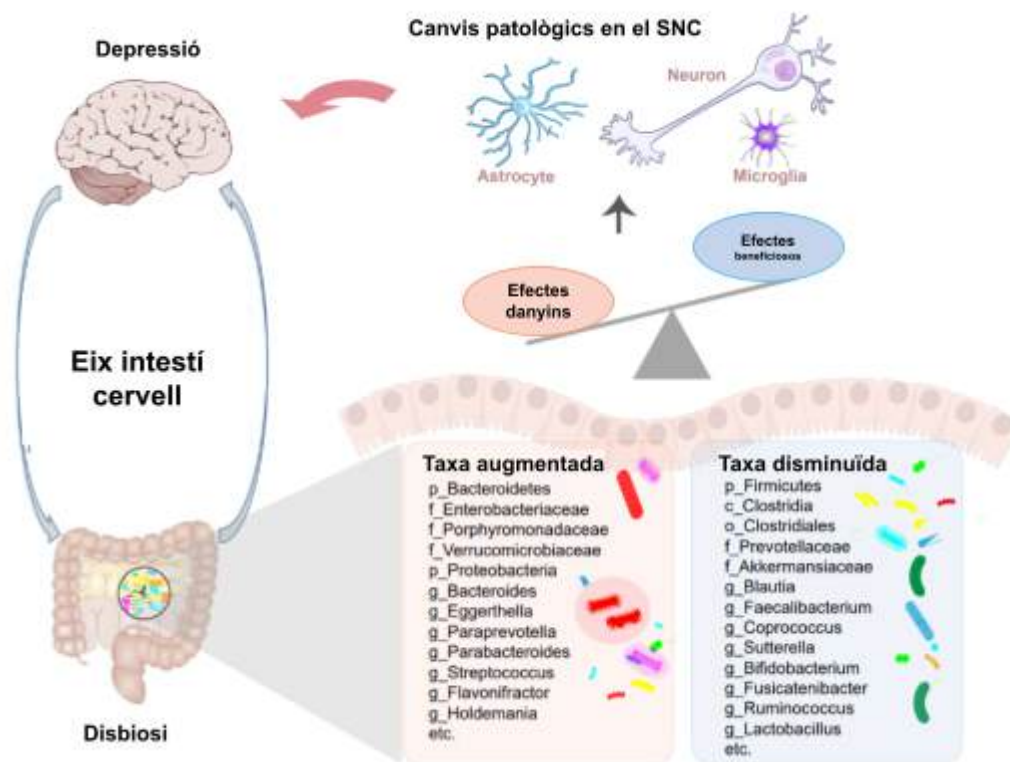


Fig. 6.1. L'associació entre la disbiosi i els canvis patològics centrals durant el desenvolupament de la depressió. SNC: Sistema nerviós central. Font: Liu et al., (2023)²⁵.

6.3. Ús de probiòtics com a fàrmacs per a la salut mental: els psicobiòtics

El terme “psicobiòtic” vindria definit com una innovadora classe de probiòtic que suggereix aplicacions potencials en el tractament de malalties psiquiàtriques. Aquests probiòtics es caracteritzen per la presència d'espècies bacterianes amb efectes ansiolítics i antidepressius, que influeixen en els indicadors emocionals, cognitius, sistèmics i neurals. La influència dels bacteris al cervell afecta, com ja s'ha esmentat, el sistema nerviós central, el sistema nerviós entèric i el sistema immunitari.

Efectivament, s'ha vist com els psicobiòtics tenen la capacitat de regular neurotransmissors i proteïnes: el GABA, la serotonina, el glutamat o el factor neurotròfic derivat del cervell. Aquests elements són clau en la regulació de l'estat d'ànim, les funcions cognitives i els processos de memòria i aprenentatge. Per exemple, algunes de les espècies bacterianes més usades en psicobiòtics són variants de *Lactobacillus* spp. i *Bifidobacterium* spp., com ara *Lactobacillus brevis*, *Bifidobacterium dentium* i *Lactobacillus plantarum*. Aquestes espècies són específicament productores de GABA i serotonina.

Val la pena mencionar un estudi a doble cec²⁸ realitzat en humans que va analitzar els efectes d'un iogurt probiòtic (amb *Lactobacillus acidophilus* LA5 i *Bifidobacterium lactis* BB12) i càpsules probiòtiques (que incloïen *Lactobacillus casei*, *L. acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum* i *Streptococcus thermophiles*) en el benestar general, amb un enfocament especial en la salut mental (Mohammadi et al., 2016)²⁹. Els participants que van consumir tant el iogurt com les càpsules de probiòtic van mostrar millores en els paràmetres de salut mental segons les avaluacions de l'escala de depressió, ansietat i estrès (DASS) del qüestionari de salut general (GHQ).

A més, actualment s'estan realitzant estudis clínics pera avaluar els efectes de la suplementació probiòtica (*L. plantarum* PS128, *L. plantarum* 299v, *L. rhamnosus* GG, Bifihappy, Vivomixx®, Probio'Stick, etc.) en la depressió i l'ansietat. Aquests estudis tenen com a objectiu avaluar l'impacte d'aquests probiòtics en l'estat d'ànim, la inflamació i l'estrès dels participants. Vegeu a l'annex 1 la referència de tals estudis, així com el seu enllaç.

7. Part pràctica

La part pràctica d'aquest treball de recerca consta de dues parts: la preparació d'un cultiu microbiològic i l'elaboració d'un tríptic informatiu, amb la finalitat de divulgar i poder aconsellar quins són els grups d'aliments més adequats per cuidar la microbiota intestinal quan es tracta de la salut mental.

7.1. Cultiu microbiològic

En el camp de la microbiologia, un cultiu microbiològic és una tècnica que s'empra per multiplicar microorganismes, tals com bacteris, virus i fongs, i on es prepara el medi de cultiu òptim per afavorir-ne la proliferació. El medi de cultiu pot ser sòlid o líquid, en plaques de Petri o tubs de cultiu, i ser preparat a partir de diferents compostos per tal de garantir uns nutrients concrets.

En aquesta pràctica es prepara, en plaques de Petri, 4 medis de cultiu diferents que són la variable independent de l'experiment. La variable dependent és la proliferació dels bacteris, amb l'objectiu d'aclarir quin dels medis de cultiu és el més beneficiós pels microorganismes sembrats.

²⁸ Tipus d'assaig clínic on s'administra a la meitat dels participants el fàrmac verdader i a l'altra meitat un placebo.

²⁹ Mohammadi, A. A., Jazayeri, S., Khosravi-Darani, K., Solati, Z., Mohammadpour, N., Asemi, Z., ... & Egtesadi, S. (2016). RETRACTED ARTICLE: The effects of probiotics on mental health and hypothalamic–pituitary–adrenal axis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers. *Nutritional neuroscience*, 19(9), 387-395.

En primer lloc, els medis de cultiu es preparen a partir de l'agar bacteriològic i de 3 tipus diferents de prebiòtics: inulina, fructooligosacàrids i lactulosa (no s'utilitza galactooligosacàrids per culpa de la seva indisponibilitat). També es preparen mostres sense prebiòtic, només amb agar. En segon lloc, cal esmentar que se sembra un probiòtic anomenat Psicobrain, el qual es comercialitza i és categoritzat com a psicobiòtic, del laboratori Bromatech.

La composició del probiòtic Psicobrain és la següent:

Ingredients	Quantitat per a dues càpsules
Cel·lulosa micocristalitzada (agent de càrrega)	
L-teanina	50 mg
<i>Eschscholzia</i> (rosella de Califòrnia)	50 mg
Vitamina C	24 mg (30% valors de referència de nutrients)
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001	1×10^9
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> SP1	$> 1 \times 10^9$
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA1	$> 1 \times 10^9$
<i>Lactobacillus reuteri</i> LR92	$> 1 \times 10^9$

Fig. 7.1. Taula indicativa de la composició de Psicobrain. Font: Nutribiótica

Segons Bromatech, es tracta d'un complement alimentari a base de probiòtics que modulen l'eix intestí cervell. L' L-teanina és rica en àcid butíric i útil per relaxar-se i per la salut de la microbiota. L'*Eschscholzia* afavoreix la son en cas d'estrès, i la vitamina C contribueix a la funció psicològica normal i al bon funcionament del sistema nerviós.

La Teanina és capaç de travessar la barrera hematoencefàlica a la qual s'atribueixen propietats psicoactives, i s'ha estudiat que la seva capacitat de reduir estrès físic i mental, per estimular i millorar l'humor i les funcions cognitives. L'àcid butíric (present en la Teanina) també es produeix mitjançant la fermentació bacteriana (probiòtica) de la fibra alimentària, i té un paper important en el manteniment de la integritat de la mucosa del còlon.

Amb soques psicobiòtiques capaces de produir metabòlits neuromoduladors, aquest psicobiòtic és totalment compatible amb els tractaments tradicionals de tipus terapèutic pels desordres d'humor i pel risc cardiovascular.

7.1.1. Objectius

- Preparar 3 medis de cultiu amb una concentració d'aproximadament el 35% en massa de 3 prebiòtics diferents.
- Esterilitzar els medis de cultiu.
- Esbrinar quin prebiòtic és el més eficaç pel desenvolupament dels bacteris d'un psicobiòtic.

7.1.2. Hipòtesi

Possiblement, a causa de l'abundància d'espècies bacterianes de lactobacils en el Psicobrain, el medi de cultiu més efectiu serà el que contingui el prebiòtic de la lactulosa, ja que la lactulosa arriba sense modificacions al còlon, on és selectivament metabolitzada pels lactobacils i bifidobacteris, fet que té un efecte positiu en el seu creixement.

7.1.3. Disseny experimental

7.1.3.1. Material

16 plaques de Petri de vidre	4 matrassos Erlenmeyer de 250 ml	Balança	Bec Bunsen	Càpsules del psicobiòtic Psicobrain
Cinta de pintor	Cotó fluix	Flocs o pols d'agar-agar	Fogonet	Fructooligosacàrids (en pols)
Inulina (en pols)	Lactulosa (solució líquida)	Nansa bacteriològica	Olla de pressió	Paper d'alumini
Paper d'estrassa o de forn	Pastilles de brou de carn	Proveta	Reixeta per a l'olla de pressió	Retolador permanent

7.1.3.2. Metodologia

Esterilització del material de laboratori:

1. Rentar les plaques de petri de vidre amb aigua i sabó.
2. Embolicar amb paper d'estrassa les plaques de petri i també un grapat de cotó fluix. Segellar-ho amb cinta de pintor.
3. Posar la reixeta al fons de l'olla de pressió i poca aigua que no sobrepassi la reixeta.
4. Posar sobre la reixeta el material de laboratori per esterilitzar embolicat amb el paper d'estrassa.



Fig. 7.2. Cotó fluix i plaques de Petri embolicats amb paper de forn, i a l'olla de pressió per ser esterilitzats.

5. Portar l'olla de pressió a una cuina de gas o elèctrica i quan ja tingui pressió (soni el xiulet), deixar-ho durant 15 minuts. Després, apagar-la i deixar que es refredi.
6. Treure de l'olla i reservar el material ja esterilitzat sense desembolicar-lo.

Preparació dels medis de cultiu:

7. Assenyalar amb un retolador el nom de cada prebiòtic en cada matràs Erlenmeyer, també un per l'agar-agar.

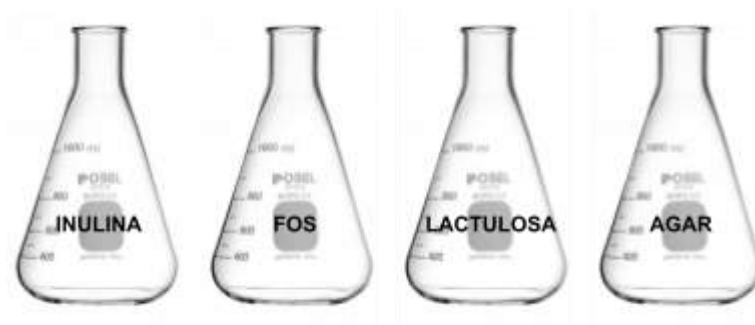


Fig. 7.3. Esquema de com assenyalar els matrassos Erlenmeyer

8. Mesurar amb una proveta 100 ml d'aigua destil·lada i abocar-los en un matràs erlenmeyer. Repetir amb la resta de matrassos.
9. Tarar a la balança un tros de paper d'alumini. Abocar-hi a sobre 55 g de la inulina en pols i reservar. Repetir però aquest cop amb els fructooligosacàrids en pols.

La Lactulosa es ven en una solució líquida repartida en sobres de 15 ml, i cada sobre conté 10 grams de lactulosa. Per tant, s'aboquen 5 sobres i mig directament al Matràs Erlenmeyer.

Originalment, per preparar una dissolució amb el 35% de concentració en massa s'han d'utilitzar 56,5 g de solut (prebiòtic), però s'arrodoneix a 55 g perquè així és més fàcil mesurar la lactulosa. D'aquesta manera, la concentració en massa finalment emprada és la del 34,4%.

$$\% \text{ massa} = \frac{\text{massa solut}}{\text{massa dissolució}} \cdot 100$$

$$35 = \frac{g \text{ prebiòtic}}{100 \text{ g } H_2O + 5 \text{ g agar-agar} + g \text{ prebiòtic}} \cdot 100 \rightarrow 0,35 (105 + g) = g$$

$$36,75 + 0,35 g = g \rightarrow 36,75 = 0,65 g \rightarrow g = \frac{36,75}{0,65} = 56,5 \text{ g prebiòtic}$$

$$\% \text{ massa} = \frac{55 \text{ g prebiòtic}}{160 \text{ g dissolució}} \cdot 100 = 34,4\%$$

Fig. 7.4. Operacions emprades per calcular la quantitat de prebiòtic que s'utilitza en el medi de cultiu.

10. Dissoldre a cada matràs Erlenmeyer el prebiòtic corresponent i reservar.
11. Tarar a la balança un tros de paper d'alumini. Abocar-hi a sobre 5 g d'agar-agar i afegir-ho al matràs Erlenmeyer. Repetir amb la resta de matrassos.
12. Per dissoldre millor els soluts en l'aigua destil·lada es pot remenar amb una vareta de vidre i portar el matràs a calor amb un fogonet.
13. Deixar gelificar i tancar l'entrada de cada matràs amb un trosset de cotó fluix esterilitzat prèviament.

Esterilització dels medis de cultiu:

14. Plegar un tros de paper d'estrassa o de forn per tal de formar un barret, tal com s'indica en la imatge:

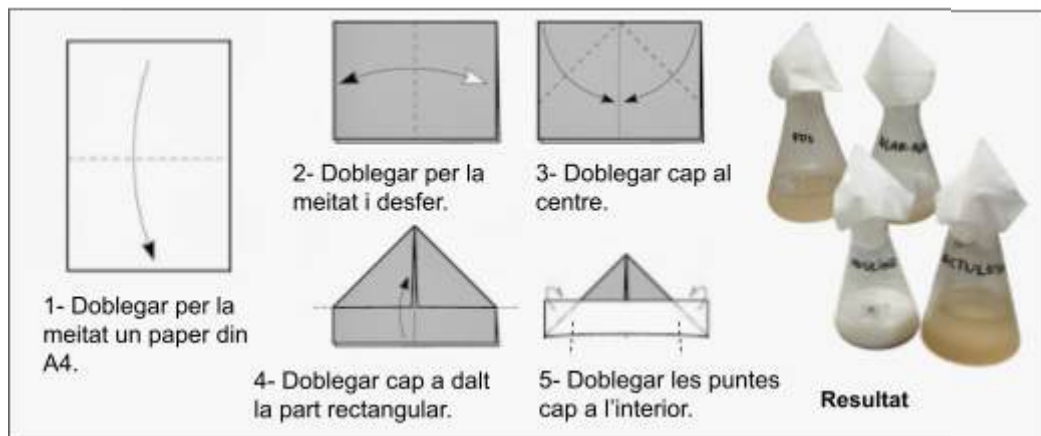


Fig. 7.5. Guia per fer un barret de paper pels matrassos abans d'esterilitzar-los. Font: pròpia

15. Posar la reixeta al fons de l'olla de pressió i poca aigua que no sobrepassi la reixeta.
16. Posar sobre la reixeta els matrassos.
17. Portar l'olla de pressió a una cuina de gas o elèctrica i quan ja tingui pressió (soni el xiulet), deixar-ho durant 15 minuts. Després, apagar-la i deixar que es refredi.
18. Treure de l'olla i reservar els matrassos ja esterilitzats sense treure'ls el barret.

Preparació de les plaques de Petri amb el medi de cultiu i sembra del probiòtic:

Aquesta part del treball requereix un ambient el més estèril possible per tal d'evitar contaminacions, com ara una campana extractora o de flux laminar. En el treball s'utilitza la campana extractora del laboratori de física i química de l'institut.

19. Rentar-se les mans amb aigua i sabó, treure el barret de paper dels matrassos i posar, cada un, sobre un fogonet per tal de fondre'l.
20. Sota la campana, desembolicar les plaques de Petri i assenyalar el prebiòtic que tindran i el seu nombre de rèplica amb un retolador. Ex.: *Lactulosa 1*, *Agar-agar 2*, *FOS 3*, etc. Es fan 4 rèpliques de cada medi de cultiu.
21. Quan els medis de cultiu ja siguin líquids de nou, treure el tap de cotó i vessar-ne poca quantitat (2 cm d'alçada) a la placa de Petri corresponent.
22. Passar la tapa per damunt d'un bec Bunsen amb la finalitat d'eliminar microorganismes, tapar la placa i posteriorment portar totes les plaques de Petri a una nevera fins que gelifiquin de nou.
23. Mesurar amb una pipeta 10 ml d'aigua destil·lada i abocar-los en un vas de precipitats. A continuació, obrir una càpsula del probiòtic Psicobrain i dissoldre el seu contingut a l'aigua. Es pot remenar amb una vareta de vidre.
24. Amb una pipeta esterilitzada, pipetejar 0,1 ml de la dissolució del probiòtic i repartir-los per la superfície del medi de cultiu d'una placa de Petri.
25. Encendre el bec Bunsen i passar-hi pel damunt una nansa bacteriològica, sense que toqui la flama. Després, usar-la per escampar la dissolució del probiòtic per sobre el medi de cultiu, evitant perforar-lo.



Fig. 7.6. Fotografia de la sembra del probiòtic.

26. En acabar, passar la tapa pel damunt del bec Bunsen i tapar la placa, segellant-ho amb cinta adhesiva. Repetir el procés amb la resta de plaques de Petri.
27. Les plaques sembrades s'incuben durant dues setmanes a 37 °c. Després de la incubació es pot fer el recompte de colònies per tal d'esbrinar quin prebiòtic facilita més la proliferació de les espècies bacterianes pertanyents al Psicobrain.

7.1.3.3. Resultats i interpretació

Amb l'objectiu d'obtenir una millor anàlisi de l'evolució dels resultats, s'han realitzat periòdicament revisions de l'estat dels cultius. La sembra es va realitzar el dijous 18 de juliol de 2024, i aquí es mostra les plaques a l'últim dia que se'n va comprovar l'estat, aproximadament al cap de dues setmanes. Consulteu als annexos les fotografies i observacions dels dies intermedis.

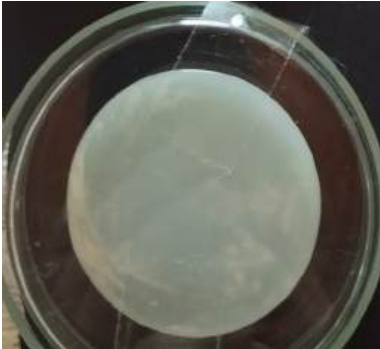
Dimecres 31 de juliol	
Fotografia d'un cultiu amb agar: 	Fotografia d'un cultiu amb inulina: 
Observacions: El medi de cultiu s'ha encongit molt i ha esdevingut gairebé opac. Es veuen força puntets blancs repartits pel medi.	Observacions: El medi ha esdevingut completament opac i s'ha esquerdat. No és possible apreciar l'aparició de puntets blancs.
Fotografia d'un cultiu amb FOS: 	Fotografia d'un cultiu amb lactulosa: 
Observacions: El medi presenta irregularitats en la superfície però ha romàs transparent. Gairebé no s'observen marques blanques.	Observacions: El medi ha romàs transparent i s'observa una gran quantitat de puntets blancs repartits per la superfície del medi.

Fig. 7.7. Taules amb els resultats de la pràctica.

7.1.3.4. Conclusions i observacions

El procediment s'ha pogut realitzar amb èxit malgrat alguns esdeveniments inesperats com ara l'aparició de grumolls en el medi de cultiu. També s'ha notat una manca de formació de colònies en comparació del que s'esperava. És per això que s'ha decidit repetir l'experiment amb algunes modificacions per tal d'arribar a uns resultats més clars.

S'ha de millorar les tècniques del protocol, com ara no apropar massa la nansa bacteriològica al bec bunsen i assegurar un ambient més estèril. També s'intentarà fer les fotografies amb millor qualitat i que totes comparteixin el mateix fons, llum i angle.

Tot i això, pel que fa a aquesta pràctica, no es pot afirmar que la hipòtesi inicial és certa, ja que tot i veure en el medi de cultiu de la lactulosa una major aparició de puntets blancs, no es pot suposar que aquests siguin colònies d'eubacteris i no es pot garantir que els altres medis de cultiu no siguin eficaços per a la proliferació del probiòtic.

7.1.4. Repetició de la pràctica

Com ja s'ha esmentat, es realitza una repetició de l'experiment, però amb algunes modificacions implementades:

- Es dilueix 1 gram de pastilla de brou de carn a cada medi de cultiu per simular un agar nutritiu. D'aquesta manera s'assegura el creixement de bacteris i el prebiòtic serveix com a potenciador.
- Es modifica el % de prebiòtic en el medi de cultiu, que passa a ser d'aproximadament el 10%, amb l'objectiu de no "sobrecarregar" els medis de cultiu i puguin ser més homogenis.
- S'usen 2 càpsules de probiòtic en lloc d'1 per afavorir l'aparició de colònies i que sigui més fàcil percebre els canvis.

Abans de tot, es prepara un medi de cultiu amb només agar i brou el qual es diposita en plaques de Petri de plàstic prèviament esterilitzades i es fan 2 rèpliques de 4 concentracions diferents. En 2 plaques no s'hi sembra res per comprovar si els puntets blancs apareixen en totes les plaques o només en les que hi ha quelcom sembrat. En deixar-les a la incubadora durant 48 hores es comprova que on apareixen més marques és en les plaques on hi ha la concentració més gran de psicobiòtic (2 càpsules diluïdes en 10 ml d'aigua).

Així doncs, es preparen els medis de cultiu amb l'agar nutritiu i el 10% en massa de prebiòtic. Aquests són els càlculs:

$$\% \text{ massa} = \frac{\text{massa solut}}{\text{massa dissolució}} \cdot 100$$

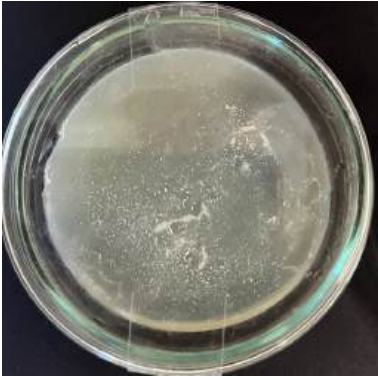
$$10 = \frac{g \text{ prebiòtic}}{100 g H_2O + 5 g \text{ agar-agar} + g \text{ prebiòtic}} \cdot 100 \rightarrow 0,1 (105 + g) = g$$

$$10,5 + 0,1g = g \rightarrow 10,5 = 0,9g \rightarrow g = \frac{10,5}{0,9} = 11,6 g \text{ prebiòtic}$$

Fig. 7.8. Operacions emprades per calcular la quantitat de prebiòtic que s'utilitza en el medi de cultiu.

Aquest cop no es fa cap arrodoniment. Per mesurar la quantitat de la lactulosa es pesa el volum d'un sobre (que conté 10 g de lactulosa) i es fa un factor de conversió. Finalment, es sembra la dissolució obtinguda en barrejar 2 càpsules de Psicobrain amb 10 ml d'aigua destil·lada.

La sembra es va dur a terme el divendres 6 de setembre de 2024, i aquests són els resultats finals, al cap d'11 dies: (vegeu als annexos les fotografies dels dies intermedis i de la resta de plaques).

Dimarts 17 de setembre	
Fotografia d'un cultiu amb agar: 	Fotografia d'un cultiu amb inulina: 
Observacions: El medi de cultiu s'ha encongit lleugerament, ha mantingut la transperència i s'observen força puntets blancs, amb algunes acumulacions.	Observacions: El medi és completament homogeni i transparent, a diferència del primer cop. Han aparegut una gran quantitat de puntets blancs amb una regió més concentrada.
Fotografia d'un cultiu amb FOS:	Fotografia d'un cultiu amb lactulosa:

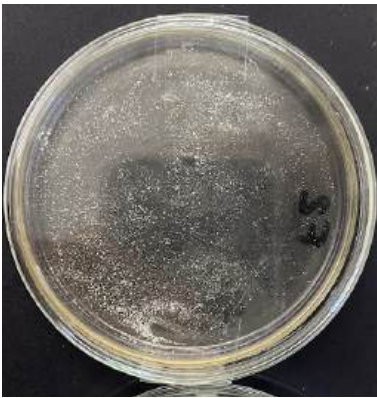
Dimarts 17 de setembre	
	
Observacions: El medi de cultiu ha romàs transparent i homogeni, i s'observa una abundància de puntets blancs.	Observacions: El medi de cultiu ha adaptat una coloració grogosa, tot i això, s'observa força abundància de marques blanquinoses.

Fig. 7.9. Taula amb els resultats de la repetició de la pràctica.

Després de dur a terme una repetició de l'experiment, es pot concloure que la hipòtesi inicial és errònia, ja que aquesta vegada el medi de cultiu de la lactulosa és el que presenta menys puntets blancs, a diferència del medi amb inulina i el medi amb FOS, que són aquest cop els que en tenen més. Específicament, el medi amb inulina té zones molt concentrades de les marques blanques, mentre que el medi amb FOS mostra els puntets més repartits. Com que els resultats són diferents entre les dues repeticions no es pot assegurar cap resultat evident: s'haurien de dur a terme més repeticions.

Malgrat que la hipòtesi hagi quedat descartada, la repetició ha solucionat dos dels problemes amb la primera pràctica. S'ha aconseguit crear uns medis de cultiu molt més homogenis (no presenten irregularitats, esquerdes, etc.), possiblement a causa de la disminució de la concentració de prebiòtic en el medi, i la presència de les taques blanques ha augmentat considerablement, fet que podria ser causat per l'augment en la concentració de probiòtic sembrat. Es descarta la idea que es veuen més punts blancs gràcies a la presència de brou de carn en l'agar, atès que en els controls que es van fer anteriors a la repetició, per molt que hi hagués brou en el medi de cultiu amb agar i prou, les plaques sembrades amb menor concentració de probiòtic van resultar amb molts menys puntets.

De totes maneres, no es pot assegurar que els puntets blancs siguin unes colònies de bacteris, ja que no s'han fet les proves pertinents i hi ha la possibilitat que tals punts siguin tan sols alguna substància del probiòtic que ha sedimentat. Idealment, s'hauria d'haver utilitzat un probiòtic que està catalogat amb unitats formadores de colònies (UFM), que indica i confirma la quantitat de microorganismes vius en una dissolució.

7.2. Tríptic divulgatiu

Per finalitzar la part pràctica d'aquest treball, s'ha elaborat un tríptic informatiu que sintetitza les idees principals sobre la microbiota intestinal i la seva rellevància en la salut mental. També destaca quins aliments tenen més abundància de cada prebiòtic si el que es busca és afavorir l'efecte d'un probiòtic o psicobiòtic concret. El document ha estat creat amb l'eina digital Canva i la seva informació ha estat verificada per dues nutricionistes professionals: la Marta Expósito i la Marta Valls.

Perquè el tríptic sigui d'accés a un gran públic, s'han imprès 200 còpies les quals s'han repartit per diferents establiments de Banyoles, com ara herboristeries i llocs relacionats amb la salut: Dietètica Lotus Blanc, Ca la Nur (herboristeria), Herboristeria i Dietètica Rosa Nadal, Consulta de Dietètica i Nutrició Marta Expósito, Farmàcia Núria Balló, Farmàcia Rosa Alsius, el CAP (centre d'atenció primària), l'Altell (llibreria) i INS Pere Alsius i Torrent.

El tríptic està disponible als annexos, juntament amb l'evidència fotogràfica de la seva disposició en alguns establiments.



Fig. 7.10. Fotografies de mostra del tríptic.
Font: pròpia.

8. Conclusions

Arribats al final d'aquest treball, cal dir que tot i l'esforç que s'ha realitzat, malauradament no s'han pogut complir tots els objectius, però **sí que s'ha pogut descartar la hipòtesi inicialment plantejada, que afirmava que el prebiòtic de la lactulosa és el millor per la proliferació d'un probiòtic**, mitjançant l'aplicació del mètode científic en la part pràctica del treball.

En primer lloc, en relació amb el marc teòric, es pot afirmar que sí que se n'han complert tots els propòsits, ja que a través de les eines de la recerca s'han definit els conceptes de microbiota i el microbioma, a més d'especificar *grosso modo* les funcions de la microbiota en els diferents òrgans del cos. També s'ha redactat minuciosament quins són els papers de la microbiota intestinal, i finalment, la seva rellevància en la salut mental, tot fent ús del Google Academic i la lectura de nombrosos articles científics.

En segon lloc, la part pràctica s'ha pogut complir correctament dins dels terminis planificats de temps, malgrat que els resultats obtinguts no hagin estat els esperats. La hipòtesi defensava que el prebiòtic de la lactulosa seria el més eficaç pel creixement de bacteris a partir de la soca d'un probiòtic, però no ha estat així.

L'experiment es va dur a terme primerament al juliol al laboratori de l'institut, i en veure que els medis de cultiu van resultar poc homogenis i amb menys colònies de les esperades, es va decidir repetir la pràctica de nou al setembre, un cop l'institut obrís. La segona versió de l'experiment va permetre millorar considerablement diversos aspectes: uns medis de cultiu més homogenis, l'addició de brou de carn a l'agar del medi, una actuació més curosa en l'ambient de laboratori i la presa de fotografies de millor qualitat. Tanmateix, els resultats van canviar notablement, ja que en la primera versió de l'experiment el medi de cultiu que va presentar més puntets blancs (que es podrien suposar com a colònies) va ser el de la lactulosa. Pel que fa a la resta de medis, van presentar una aparició de puntets blancs escassa o directament nul·la. De la segona versió, ha succeït el contrari: el medi amb lactulosa no ha presentat tantes marques blanques, mentre que el més efectiu han estat el de la inulina i el dels FOS. Cal dir, però, que tots els medis, en general, han presentat força abundància de puntets blancs.

A causa d'aquest contrast, es declara els resultats de l'experiment dubtosos, no permeten formular conclusions fermes, i per això, l'objectiu d'esbrinar quin és el prebiòtic més eficaç per fer créixer un psicobiòtic es dona per fallit.

Cal destacar que hi ha molts aspectes que es podrien haver millorat, i que si algun dia es realitza una ampliació del treball o repeteix la pràctica, és important que es tinguin en compte. D'entrada, s'hauria d'usar un agar bacteriològic preparat per al laboratori. A més, no es va considerar el 4t prebiòtic (galactooligosacàrids) a causa de la seva indisponibilitat, però per dur a terme una confirmació global, s'ha d'incloure. També cal remarcar que s'hauria d'usar un probiòtic ja catalogat amb la capacitat de formar colònies.

Un altre apartat a millorar és l'ambient de laboratori: com que no es va poder disposar d'un laboratori més professional (que es va sol·licitar a diferents institucions, però se'n va negar l'accés), ha faltat un ambient estèril, i, idòniament, la campana sota la qual es fan les sèries ha de ser de flux laminar, en comptes d'extractora. A part d'això, per descomptat més rèpliques són necessàries i l'experiment s'hauria de repetir diverses vegades per tal d'arribar a resultats més fermes, afegint els grups controls per assegurar que els resultats no són positius en tots els casos. Malgrat aquestes errades, s'ha de dir que els objectius d'esterilitzar el material de laboratori fent ús d'una olla de pressió, i de crear uns medis de cultiu amb un % específic de concentració de prebiòtic s'han pogut complir correctament.

En tercer lloc, s'ha elaborat un tríptic que sintetitza de manera clara les idees principals sobre el treball i convida a aprendre més sobre la microbiota intestinal i la seva relació amb la salut mental. Això ha estat en part pel seu disseny atractiu, la informació verificada i el fet d'haver-ne pogut repartir públicament per divulgar aquesta informació d'interès actual. A més, després d'haver repartit els tríptics, s'ha confirmat que han aconseguit captar l'atenció de la gent i han generat un interès en el món de la microbiota. Amb això, es considera que les intencions en referència al tríptic s'han pogut dur a terme sense dificultats i a un baix cost econòmic, amb uns resultats especialment positius.

Finalment, aquest treball no només ha estat una molt bona introducció al món de la recerca, l'àmbit de microbiologia i les tècniques de laboratori. També ha consistit en un procés de millora a escala personal, atès que ha requerit la capacitat d'organització per poder fer el millor possible les tasques desitjades. Malgrat les dificultats que han aparegut, reconèixer els errors i trobar els seus aspectes de millora amb la finalitat de què es podria haver fet per assolir els objectius també ha servit com una eina d'aprenentatge, i això en sí és quelcom gratificant.

9. Bibliografia

Llibres:

Arponen, S. (3 de març de 2021). *¡Es la microbiota, idiota!*. Alienta. Consultat el 12 de febrer de 2024.

Ballesteros, M., Jimeno, A., García, M., Madrid, M. A., i Herrera, R. (2023). *Biología 2 batxillerat*. Grup Promotor Santillana. Consultat l'1 d'abril del 2024.

Perlmutter, d., i Loberg, K. (17 de setembre de 2013). *Grain Brain: The Surprising Truth about Wheat, Carbs, and Sugar--Your Brain's Silent Killers*. Little, Brown US. Consultat el 14 de juny de 2024.

Verdaguer, X. (9 de gener de 2018). *Transforma la teva salut: Els bacteris intestinals i les hormones hi tenen la clau*. Rosa dels vents. Consultat el 14 de juny de 2024.

Webgrafia i altres fonts:

100%natural. (23 de novembre de 2018). *Proyecto Microbioma Humano (PMH)*. Recuperat el 26 de febrer de 2024 a partir de <https://www.cienporciennatural.com/biblioteca/sabermas/proyecto-microbioma-humano>

Agustí, A., García-Pardo, M. P., López-Almela, I., Campillo, I., Maes, M., Romaní-Pérez, M., & Sanz, Y. (2018). Interplay between the gut-brain axis, obesity and cognitive function. *Frontiers in neuroscience*, 12, 155. Recuperat el 21 de juny de 2024 a partir de <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2018.00155/full>

Álvarez, J., Real, J. M. F., Guarner, F., Gueimonde, M., Rodríguez, J. M., de Pipaon, M. S., & Sanz, Y. (2021). Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología*, 44(7), 519-535. Recuperat el 20 de maig de 2024 a partir de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570521000583>

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(7346), 174-180. Recuperat el 6 de juny de 2024 a partir de <https://www.nature.com/articles/nature09944>

Azevedo, C. i Cancian, H. (Novembre de 2022). Intestino, el órgano inmune más grande del cuerpo. *Revista nutriNews*, 61-70. Recuperat el 6 de juny de 2024 a partir de <https://issuu.com/grupoagrnews/docs/nutrinews-noviembre22-v2?fr=sMTkyYzU2ODU1MzA>

Bäckhed, F., Fraser, C. M., Ringel, Y., Sanders, M. E., Sartor, R. B., Sherman, P. M., ... & Finlay, B. B. (2012). Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell host & microbe*, 12(5), 611-622. Recuperat el 23 de juny de 2024 a partir de [https://www.cell.com/cell-host-microbe/fulltext/S1931-3128\(12\)00358-7](https://www.cell.com/cell-host-microbe/fulltext/S1931-3128(12)00358-7)

Bacteris. (26 de juliol de 2006). En *Wikipedia*. Recuperat el 18 de març de 2024 a partir de <https://ca.wikipedia.org/wiki/Bacteris>

Camarasa, A., i Carmarasa, E. (2018). *Moltes vides per una sola vida: estudi de la microbiota de la llet materna*. Escola Pia de Sarrià (Barcelona). Recuperat l'1 de maig de 2024 a partir de https://repositori.upf.edu/bitstream/handle/10230/34562/Camarasa_2018.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Castañeda Guillot, C. (2020). Microbiota intestinal y trastornos del comportamiento mental. *Revista Cubana de Pediatría*, 92(2). Recuperat el 9 d'agost de 2024 a partir de http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75312020000200016&script=sci_arttext

Cels Flip, Maria Teresa. (2019). 1. *ELS BACTERIS i altres ...* Arxiu de diapositives del moodle de biologia 2n de batxillerat de l'institut Pere Alsius i Torrent. Recuperat l'1 d'abril de 2024 a partir de https://docs.google.com/presentation/d/1qip_VCCR0EghudQ4Dk-rFj4s1rPasn8r21ejAaveziY/edit?usp=sharing

Cepeda-Vidal, V., Mondragón-Portocarrero, A., Lamas, A., Miranda, J. M., & Cepeda, A. (2019). Empleo de prebióticos y probióticos en el manejo de la ansiedad. *Farmacéuticos comunitarios*, 11(2), 30-40. Recuperat el 12 d'agost de 2024 a partir de <https://www.raco.cat/index.php/FC/article/view/358992>

Cheng, L. H., Liu, Y. W., Wu, C. C., Wang, S., & Tsai, Y. C. (2019). Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *Journal of food and drug analysis*, 27(3), 632-648. Recuperat el 16 d'agost de 2024 a partir de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1021949819300158>

Chidambaram, S. B., Essa, M. M., Rathipriya, A. G., Bishir, M., Ray, B., Mahalakshmi, A. M., ... & Monaghan, T. M. (2022). Gut dysbiosis, defective autophagy and altered immune responses in neurodegenerative diseases: Tales of a vicious cycle. *Pharmacology & Therapeutics*, 231, 107988. Recuperat el 14 d'agost de 2024 a partir de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016372582100190X>

Crespo Ruiz, P. (2023). Influencia de la microbiota intestinal en la ansiedad y depresión. Recuperat el 7 de juliol de 2024 a partir de <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/60831>

Cultivo. (15 de gener de 2007). En *Wikipedia*. Recuperat el 27 d'agost de 2024 a partir de https://ca.wikipedia.org/wiki/Cultiu_microbiol%C3%B2gic

Eufic. (16 de juny de 2021). *¿Qué es el microbioma y por qué es importante?*. Recuperat el 12 de febrer de 2024 a partir de <https://www.eufic.org/es/produccion-de-alimentos/articulo/que-es-el-microbioma-y-por-que-es-importante>

Expanded Human Oral Microbiome. (s.d.). *HOMD :: Human Oral Microbiome Database*. Recuperat el 16 de març de 2024 a partir de <https://www.homd.org/>

Fernández Fernández, C. (2022). Relación entre la microbiota intestinal y los trastornos de depresión y ansiedad. Recuperat el 13 d'agost de 2024 a partir de <https://repositorio.ual.es/handle/10835/16785>

Forsythe, P., Bienenstock, J., & Kunze, W. A. (2014). Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication. *Microbial endocrinology: the microbiota-gut-brain axis in health and disease*, 115-133. Recuperat el 22 de juny de 2024 a partir de https://www.researchgate.net/profile/John-Bienenstock/publication/263705212_Vagal_Pathways_for_Microbiome-Brain-Gut_Axis_Communication/links/59e8d2e8a6fdccfe7f99b01d/Vagal-Pathways-for-Microbiome-Brain-Gut-Axis-Communication.pdf

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. Recuperat el 23 de juny de 2024 a partir de <https://repositories.lib.utexas.edu/server/api/core/bitstreams/c029387d-7b0b-48f6-8d55-bfea9ca63175/content>

Foster, J. A., Rinaman, L., & Cryan, J. F. (2017). Stress & the gut-brain axis: regulation by the microbiome. *Neurobiology of stress*, 7, 124-136. Recuperat el 23 de juny de 2024 a partir de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352289516300509>

González Cervantes, R. M., & Bravo Ruiseco Sánchez, G. (2017). La microbiota del humano. *Ciencia-Academia Mexicana de Ciencias*, 68(2), 60-67. Recuperat el 12 de febrer de 2024 a partir de https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/68_2/PDF/Microbiotadelhumano.pdf

Guillot, C. C. (2018). Actualización en prebióticos. *Revista Cubana de Pediatría*, 90(4), 3-16. Recuperat el 13 de juny de 2024 a partir de <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=84933/amp/>

Guillot, C. C. (2021). Microbiota pulmonar y el eje intestino-pulmón. *Revista Cubana de Pediatría*, 93(4), 1-16. Recuperat el 31 de març de 2024 a partir de <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=112392>

Guillot, C. D. C. (2017). Microbiota intestinal, probióticos y prebióticos. *Enfermería investiga: investigación, vinculación, docencia y gestión*, 2(4), 156-160. Recuperat el 20 de maig de 2024 a partir de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6233760>

Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., ... & Sanders, M. E. (2014). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. Recuperat el 24 de juny de 2024 a partir de <https://aura.abdn.ac.uk/bitstream/handle/2164/4189/nrgastro.2014.66.pdf?sequence=1>

Jenkins, T. A., Nguyen, J. C., Polglaze, K. E., & Bertrand, P. P. (2016). Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the gut-brain axis. *Nutrients*, 8(1), 56. Recuperat el 23 de juny de 2024 a partir de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4728667/>

Kelly, J. R., Borre, Y., O'Brien, C., Patterson, E., El Aidy, S., Deane, J., ... & Dinan, T. G. (2016). Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *Journal of psychiatric research*, 82, 109-118. Recuperat el 13 d'agost de 2024 a partir de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022395616301571>

Liu, L., Wang, H., Chen, X., Zhang, Y., Zhang, H., & Xie, P. (2023). Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. *EBioMedicine*, 90. Recuperat el 13 d'agost de 2024 a partir de [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(23\)00092-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(23)00092-0/fulltext)

Liu, L., Wang, H., Zhang, H., Chen, X., Zhang, Y., Wu, J., ... & Xie, P. (2022). Toward a deeper understanding of gut microbiome in depression: the promise of clinical applicability. *Advanced Science*, 9(35), 2203707. Recuperat el 14 d'agost de 2024 a partir de <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/advs.202203707>

Liu, Y., Wang, H., Gui, S., Zeng, B., Pu, J., Zheng, P., ... & Xie, P. (2021). Proteomics analysis of the gut-brain axis in a gut microbiota-dysbiosis model of depression. *Translational Psychiatry*, 11(1), 568. Recuperat el 14 d'agost de 2024 a partir de <https://www.nature.com/articles/s41398-021-01689-w>

Meléndez López, Adriana L., Negrón Mendoza, Alícia, Mejía Luna, Isabel, Cruz Castañeda, Jose Armando (6 de setembre de 2021). *Esterización de material, haciendo uso de una olla de presión*. [Arxiu de vídeo]. Recuperat el 10 de juliol de 2024 a partir de https://www.youtube.com/watch?v=oDpqN0_RFvE

Meléndez Rentería, N. P., Aguilar, C. N., Nevárez Moorillón, G. V., & Rodríguez Herrera, R. (2011). Compuestos prebióticos: de las moléculas al ser humano. *Revista de la Sociedad Venezolana de microbiología*, 31(1), 6-12. Recuperat el 13 de juny de 2024 a partir de https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562011000100003

Méndez-León, E. M., Salazar-Quñones, I. C., & Castro-Albarrán, J. (2022). Lactancia materna y microbiota. *Salud Jalisco*, 9(Esp), 61-65. Recuperat l'1 de maig de 2024 a partir de <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=106626>

Mohammadi, A. A., Jazayeri, S., Khosravi-Darani, K., Solati, Z., Mohammadpour, N., Asemi, Z., ... & Egtesadi, S. (2016). RETRACTED ARTICLE: The effects of probiotics on mental health and hypothalamic-pituitary-adrenal axis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers. *Nutritional neuroscience*, 19(9), 387-395. Recuperat el 16 d'agost de 2024 a partir de <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1179/1476830515Y.0000000023>

Moreno Calderón, X. (2022). Disbiosis en la microbiota intestinal. *Revista GEN*, 76(1), 17-23. Recuperat el 19 de febrer de 2024 a partir de http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_gen/article/view/24183

NIH Human Microbiome Project. (s.d.). *NIH Human Microbiome Project*. Recuperat el 26 de febrer de 2024 a partir de <https://www.hmpdacc.org/hmp/>

Nutribiótica. (s.d.). *Microbiota oral: ¿qué provoca en la boca?*. Recuperat el 16 de març de 2024 a partir de <https://nutribiotica.es/microbiota-y-disbiosis/microbiota-oral/>

Patiño, L. A., & Morales, C. A. (2013). Microbiota de la piel: el ecosistema cutáneo. *Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica*, 21(2), 147-158. Recuperat el 19 d'abril de 2024 a partir de <https://www.revista.asocolderma.org.co/index.php/asocolderma/article/view/261>

Peralta, O., i Roberto, C. (2021). Papel de la microbiota intestinal en el sistema neuroendocrino. Recuperat el 21 de juny de 2024 a partir de <https://titula.universidadeuropea.com/handle/20.500.12880/813>

Perez-Muñoz, M. E., Arrieta, M. C., Ramer-Tait, A. E., & Walter, J. (2017). A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *microbiome*, 5, 1-19. Recuperat el 6 de juny de 2024 a partir de <https://link.springer.com/article/10.1186/s40168-017-0268-4>

Portal Clínic. (10 de maig de 2023). *La barrera intestinal, una peça clau per al desenvolupament de malalties*. Recuperat el 13 d'agost de 2024 a partir de <https://www.clinicbarcelona.org/ca/noticies/la-barrera-intestinal-una-peca-clau-per-al-desenvolupament-de-malalties>

Quo.mx. (8 de setembre de 2023). *Diferencia entre Eubacterias y Arquobacterias: explorando sus características únicas*. Recuperat el 22 de març de 2024 a partir de <https://quo.mx/diferencias/que-diferencia-hay-entre-eubacterias-y-arqueobacterias/>

Reigstad, C. S., Salmonson, C. E., Rainey III, J. F., Szurszewski, J. H., Linden, D. R., Sonnenburg, J. L., ... & Kashyap, P. C. (2015). Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *The FASEB Journal*, 29(4), 1395. Recuperat el 23 de juny de 2024 a partir de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4396604/>

Ruas-Madiedo, P., Rúperez, P., Redondo-Cuenca, A., Sanz, M. L., Clemente, A., Corzo, N., ... & Plou, F. J. (2015). Prebióticos; concepto, propiedades y efectos beneficiosos. *Nutrición hospitalaria*, 31(1), 99-118. Recuperat el 13 de juny de 2024 a partir de <https://www.redalyc.org/pdf/3092/309238517015.pdf>

Sánchez de la Fuente, M. (2024). La microbiota intestinal y su relación con la depresión. Recuperat el 13 d'agost de 2024 a partir de <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/33092>

Sanz, Y., Collado, M. C., Haros, M., & Dalmau, J. (2004). Funciones metabólico-nutritivas de la microbiota intestinal y su modulación a través de la dieta: probióticos y prebióticos. *Acta Pediatr. Esp*, 520-526. Recuperat el 20 de maig de 2024 a partir de <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-37575>

Sarkar, A., Lehto, S. M., Harty, S., Dinan, T. G., Cryan, J. F., & Burnet, P. W. (2016). Psychobiotics and the manipulation of bacteria–gut–brain signals. *Trends in neurosciences*, 39(11), 763-781. Recuperat el 16 d'agost de 2024 a partir de [https://www.cell.com/trends/neurosciences/fulltext/S0166-2236\(16\)30113-8](https://www.cell.com/trends/neurosciences/fulltext/S0166-2236(16)30113-8)

Soderholm, A. T., & Pedicord, V. A. (2019). Intestinal epithelial cells: at the interface of the microbiota and mucosal immunity. *Immunology*, 158(4), 267-280. Recuperat el 15 de juny de 2024 a partir de <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/imm.13117>

Uzcátegui, O. (2016). Microbioma humano. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, 76(1), 1-3. Recuperat el 12 de febrer de 2024 a partir de https://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S0048-77322016000100001&script=sci_arttext

Xiong, R. G., Li, J., Cheng, J., Zhou, D. D., Wu, S. X., Huang, S. Y., ... & Li, H. B. (2023). The role of gut microbiota in anxiety, depression, and other mental disorders as well as the protective effects of dietary components. *Nutrients*, 15(14), 3258. Recuperat el 13 d'agost de 2024 a partir de <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/14/3258>

Yang, J., Zheng, P., Li, Y., Wu, J., Tan, X., Zhou, J., ... & Xie, P. (2020). Landscapes of bacterial and metabolic signatures and their interaction in major depressive disorders. *Science advances*, 6(49), eaba8555. Recuperat el 14 d'agost de 2024 a partir de <https://www.science.org/doi/full/10.1126/sciadv.aba8555>

10. Annexos

10.1. Annex I: Estudis sobre l'eficàcia dels psicobiòtics

Lactobacillus Plantarum PS128 in Patients With Major Depressive Disorder and High Level of Inflammation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03237078 (<i>Lactobacillus Plantarum PS128 en pacients amb trastorn depressiu major i un nivell alt d'inflamació.</i>)
Effects of Probiotics on Mood. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03539263 (<i>Efecte dels probiòtics en l'estat d'ànim.</i>)
Effect of Lactobacillus Plantarum 299v Supplementation on Major Depression Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469545 (<i>Efecte de la suplementació de Lactobacillus Plantarum 299v en el tractament de trastorn depressiu major.</i>)
The Probiotic Study: Using Bacteria to Calm Your Mind. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02711800 (<i>L'estudi del probiòtic: utilitzant bacteris per tranquil·litzar la teva ment.</i>)
Probiotics and Examination-related Stress in Healthy Medical Students. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03427515 (<i>Probiòtics i l'estrès relacionat amb l'examinació a estudiants de medicina sans.</i>)
Effects of Probiotics on Symptoms of Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277586 (<i>Efecte dels probiòtics en els símptomes de la depressió.</i>)
Probiotics, Brain Structure and Psychological Variables. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03478527 (<i>Probiòtics, l'estructura del cervell i variables psicològiques.</i>)

10.2. Annex II: Imatges addicionals de la part pràctica



Paper de forn

Olla de pressió

Reixeta

Cotó fluix



Cinta de pintor

Aigua destil·lada

Flocs d'agar-agar

Inulina



Fructooligosacàrids

Lactulosa

M. Erlenmeyer

Balança

Plaques de Petri



Medis de cultiu en els matrassos Erlenmeyer a l'olla de pressió, a punt per ser esterilitzats.



Escalfar els medis de cultiu perquè es fonguin i poder-los repartir en plaques.



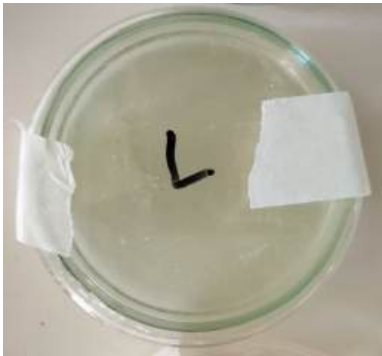
Dipositant el medi de cultiu en una placa de Petri de vidre.



Plaques de Petri amb els medis de cultiu de la repetició.

Fig. 10.1. Fotografies del material de laboratori de la metodologia de l'experiment. Font: pròpia.

10.3. Annex III: Resultats i observacions de les plaques de Petri (primera repetició)

Divendres 19 de juliol	
Fotografia d'un cultiu amb agar: 	Fotografia d'un cultiu amb inulina: 
Observacions: Aparició de petits puntets blancs escampats pel medi de cultiu.	Observacions: El medi de cultiu ha esdevingut opac (blanc) i s'ha esquerdat, no és homogeni. Aparició d'algunes taques grises.
Fotografia d'un cultiu amb FOS: 	Fotografia d'un cultiu amb lactulosa: 
Observacions: El medi de cultiu no és homogeni. Aparició de petits puntets blancs escampats pel medi de cultiu.	Observacions: Aparició de petits puntets blancs escampats pel medi de cultiu.

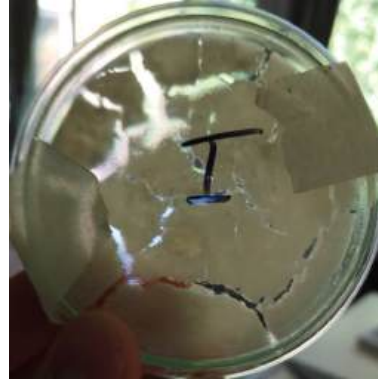
Dilluns 22 de juliol

Fotografia d'un cultiu amb agar:



Observacions: El medi de cultiu s'ha encongit (possiblement per deshidratació) i els puntets han augmentat en nombre. Són d'una tonalitat més fosca.

Fotografia d'un cultiu amb inulina:



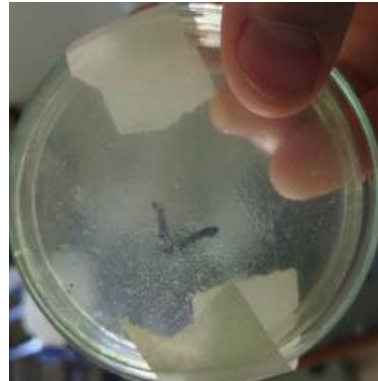
Observacions: Es poden observar alguns puntets grisos sobre el medi de cultiu, però costa a causa de l'opacitat del mateix medi.

Fotografia d'un cultiu amb FOS:



Observacions: A contrallum, s'observen millor les petites taques i puntets que han augmentat en nombre.

Fotografia d'un cultiu amb lactulosa:



Observacions: Aparició d'encara més puntets que es veuen amb més claredat.

Dimecres 24 de juliol

Fotografia d'un cultiu amb agar:



Observacions: Els puntets blancs són més fàcils de veure i n'ha augmentat el nombre.

Fotografia d'un cultiu amb inulina:



Observacions: Sense novetats visibles.

Fotografia d'un cultiu amb FOS:



Observacions: Es pot observar amb més claredat els puntets blanquinosos que hi ha repartits pel medi de cultiu.

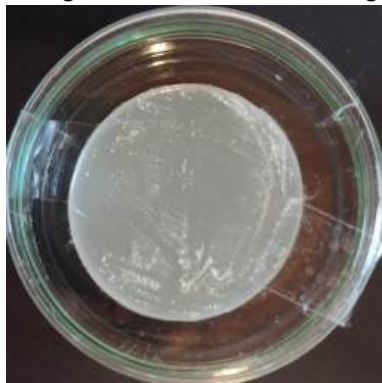
Fotografia d'un cultiu amb lactulosa:



Observacions: Són més visibles les línies de puntets blancs repartits pel medi de cultiu.

Divendres 26 de juliol (s'ha canviat la cinta de pintor per cinta transparent)

Fotografia d'un cultiu amb agar:



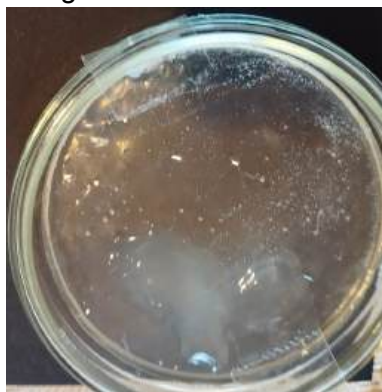
Observacions: Sota un fons negre, s'observen les línies de puntets amb més claredat, i el medi de cultiu s'ha encongit encara més.

Fotografia d'un cultiu amb inulina:



Observacions: Sense novetats visibles.

Fotografia d'un cultiu amb FOS:



Observacions: Es pot observar amb més claredat els puntets blanquinosos que hi ha repartits pel medi de cultiu.

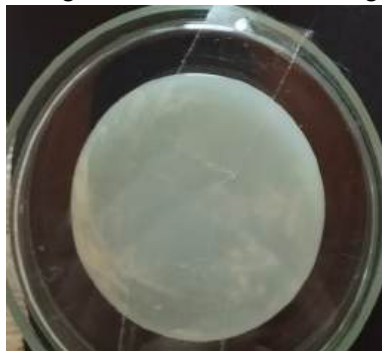
Fotografia d'un cultiu amb lactulosa:



Observacions: S'observa una gran abundància dels puntets blancs que es veuen perfectament a ull nu.

Dimecres 31 de juliol

Fotografia d'un cultiu amb agar:



Fotografia d'un cultiu amb inulina:



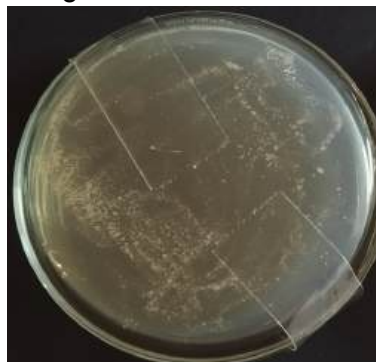
Observacions: El medi de cultiu s'ha encongit encara més i està esdevenint opac. Les marques blanques no presenten diferències.

Observacions: Sense novetats visibles.

Fotografia d'un cultiu amb FOS:



Fotografia d'un cultiu amb lactulosa:

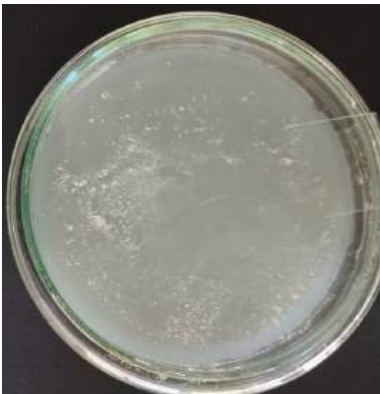


Observacions: Gairebé no hi ha canvis notables.

Observacions: És el medi de cultiu que presenta més marques blanques.

Fig. 10.2. Taules amb l'evolució de les plaques de Petri i amb les seves anàlisis corresponents. Font: pròpia.

10.4. Annex IV: Resultats i observacions de les plaques de Petri (segona repetició)

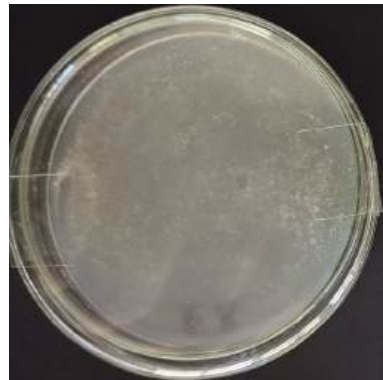
Dilluns 9 de setembre	
Fotografia dels cultius amb agar:	
 1 (agar)	 2 (agar)
Observacions: El medi ha esdevingut translúcid i han aparegut força puntets blancs repartits per la superfície.	Observacions: El medi ha esdevingut translúcid i ha aparegut una gran quantitat de puntets blancs repartits per la superfície.
 3 (agar)	 4 (agar)
Observacions: El medi ha esdevingut translúcid i han aparegut pocs puntets blancs repartits per la superfície.	Observacions: El medi ha esdevingut translúcid i han aparegut força puntets blancs repartits per la superfície.
Fotografia dels cultius amb FOS:	

Dilluns 9 de setembre



1 (FOS)

Observacions: El medi ha esdevingut translúcid i han aparegut molt pocs puntets blancs repartits per la superfície.



2 (FOS)

Observacions: El medi s'ha encongit lleugerament, ha esdevingut translúcid i han aparegut pocs puntets blancs repartits per la superfície.



3 (FOS)

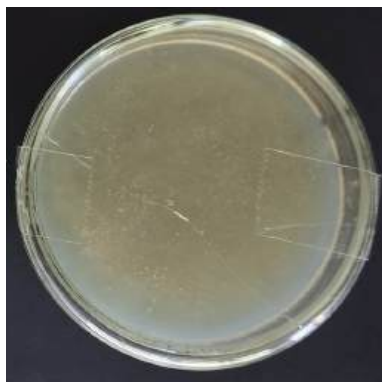
Observacions: El medi s'ha encongit lleugerament, ha esdevingut translúcid i han aparegut pocs puntets blancs repartits per la superfície.



4 (FOS)

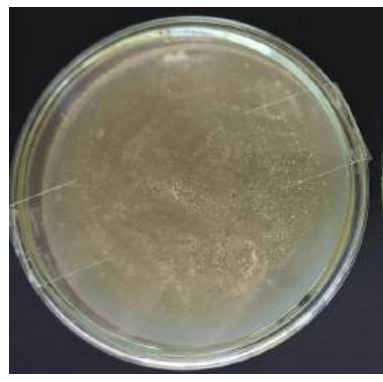
Observacions: El medi ha encongit lleugerament, esdevingut translúcid i han aparegut molt pocs puntets blancs repartits per la superfície.

Fotografia dels cultius amb lactulosa:



1 (lactulosa)

Observacions: El medi de cultiu ha enfosquit i ha aparegut una lleugera quantitat de puntets blancs escampats.



2 (lactulosa)

Observacions: El medi de cultiu ha enfosquit i ha aparegut una lleugera quantitat de puntets blancs escampats.

Dilluns 9 de setembre



3 (lactulosa)



4 (lactulosa)

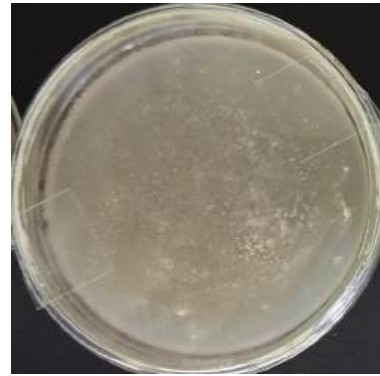
Observacions: El medi de cultiu ha enfosquit i ha aparegut una lleugera quantitat de puntets blancs escampats.

Observacions: El medi de cultiu ha enfosquit i ha aparegut una lleugera quantitat de puntets blancs escampats.

Fotografia dels cultius amb inulina:



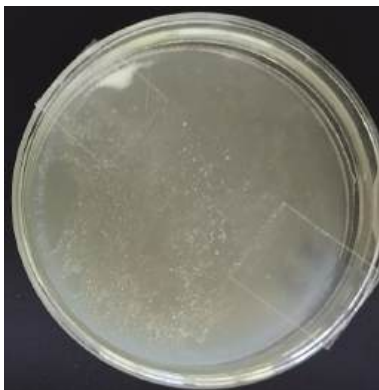
1 (inulina)



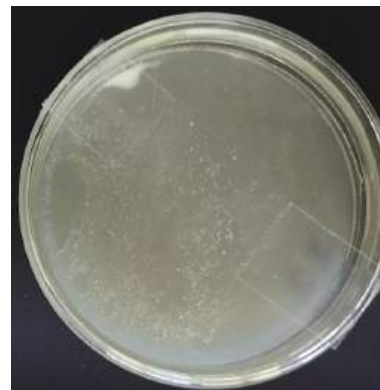
2 (inulina)

Observacions: El medi ha esdevingut translúcid i han aparegut molts puntets blancs repartits per la superfície.

Observacions: El medi ha esdevingut translúcid i han aparegut molts puntets blancs repartits per la superfície.



3 (inulina)



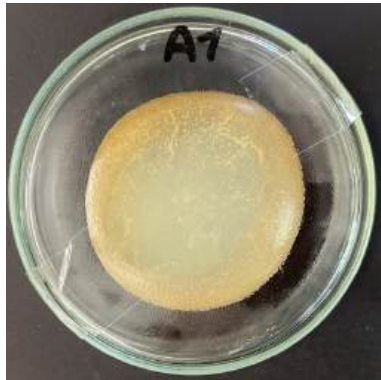
4 (inulina)

Observacions: El medi ha esdevingut translúcid i han aparegut força puntets blancs repartits per la superfície.

Observacions: El medi ha esdevingut translúcid i han aparegut força puntets blancs repartits per la superfície.

Dimarts 17 de setembre

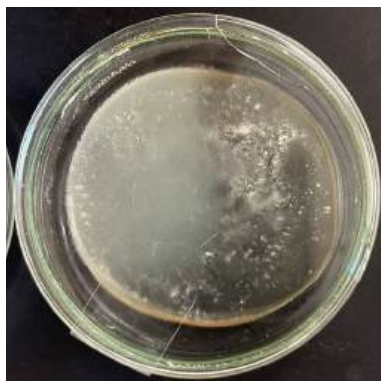
Fotografia dels cultius amb agar:



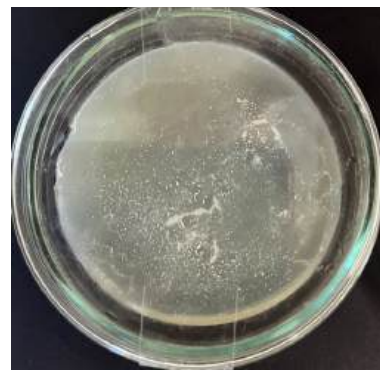
1 (agar)

No disponible (2) (agar)

Observacions: El medi s'ha encongit considerablement i ha canviat de tonalitat. No s'observen canvis en les marques blanques.



3 (agar)

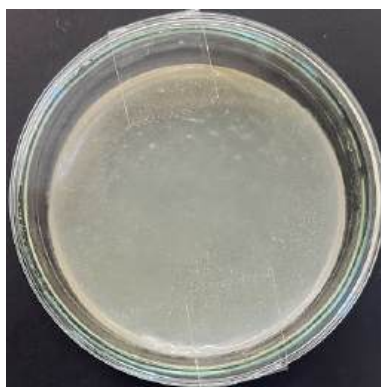


4 (agar)

Observacions: El medi s'ha encongit considerablement i ha esdevingut transparent. Els punts blancs es veuen amb més claredat.

Observacions: El medi de cultiu s'ha encongit lleugerament i es poden observar més i amb més claredat els puntets blancs.

Fotografia dels cultius amb FOS:



1 (FOS)



2 (FOS)

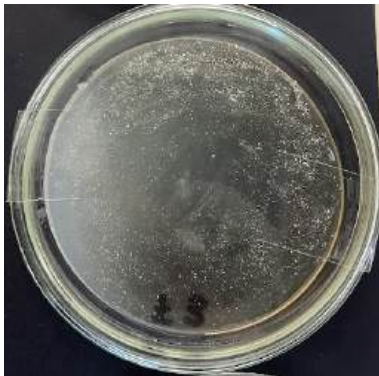
Observacions: El medi ha esdevingut més

Observacions: El medi ha esdevingut

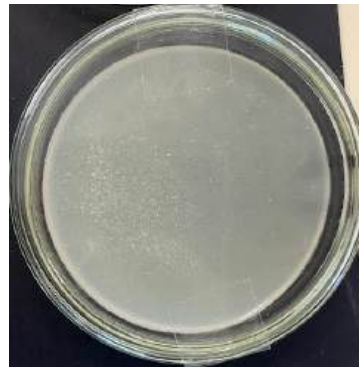
Dimarts 17 de setembre

translúcid, s'ha encongit lleugerament i es poden observar més puntets blancs.

transparent i l'abundància de puntets blancs ha augmentat considerablement.



3 (FOS)

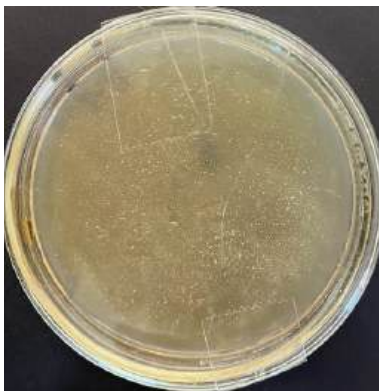


4 (FOS)

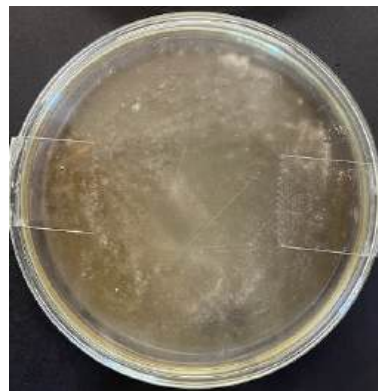
Observacions: El medi s'ha encongit molt poc i s'ha aclarit. Es poden observar més puntets blancs repartits per la superfície.

Observacions: El medi ha esdevingut més translúcid, s'ha encongit lleugerament i es poden observar més puntets blancs.

Fotografia dels cultius amb lactulosa:



1 (lactulosa)



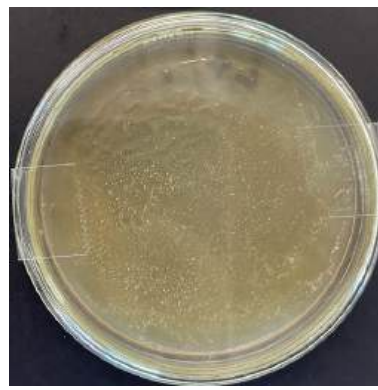
2 (lactulosa)

Observacions: El medi ha esdevingut més groguenc i transparent, també s'observa una major quantitat de puntets blancs.

Observacions: El medi ha esdevingut més groguenc i transparent, també s'observa una major quantitat de puntets blancs.



3 (lactulosa)



4 (lactulosa)

Observacions: El medi ha esdevingut més groguenc i transparent, també s'observa

Observacions: El medi ha esdevingut més groguenc i transparent, també s'observa

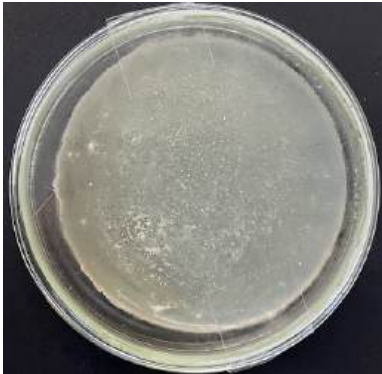
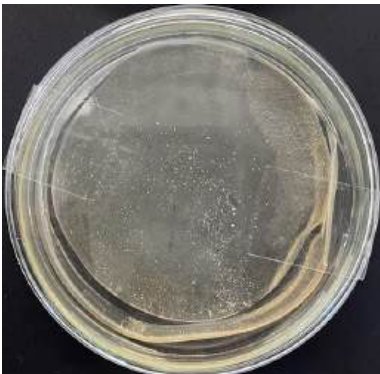
Dimarts 17 de setembre	
una major quantitat de puntets blancs.	una major quantitat de puntets blancs.
Fotografia dels cultius amb inulina:	
 1 (inulina)	 2 (inulina)
Observacions: Ha augmentat l'abundància de puntets blancs, i aquesta és superior es veu en una regió de la placa.	Observacions: El medi s'ha encongit lleugerament i no s'observen canvis notables pel que fa a les marques blanques.
 3 (inulina)	 4 (inulina)
Observacions: El medi s'ha encongit i esquerdat lleugerament pels laterals. Hi segueix havent poca abundància de puntets blancs.	Observacions: El medi ha esdevingut més opac i s'observen amb més claredat els puntets blancs, n'ha augmentat l'abundància.

Fig.10.3. Taules amb totes les fotografies i observacions de les plaques de Petri de la segona repetició. Font pròpia.

10.5. Annex V: Document del tríptic

QUANTA SENSIBILITAT!

Són factors que influeixen en la composició de la microbiota intestinal, i si no es vigilen poden conduir a una disbiosi.

GLOSSARI

Relació simbiòtica: Relació mutualment beneficiosa entre dos organismes.

Disbiosi: Estat de malestar intestinal a causa d'alteracions en la microbiota intestinal.

Probiòtic: Microorganismes vius que s'ingereixen amb la finalitat de millorar la salut intestinal de l'hoste.

Psicobiòtic: Probiòtic que conté soques d'espècies bacterianes beneficioses per a la salut mental.

Prebiòtic: Fibres de la dieta no digeribles que nodreixen a grups seleccionats de microorganismes de l'intestí.

Tríptic elaborat per Ferriol Camps
Brugada pel treball de recerca:
Del budell al cervell: l'ecosistema del benestar.

Per què es diu que l'intestí és el segon cervell?

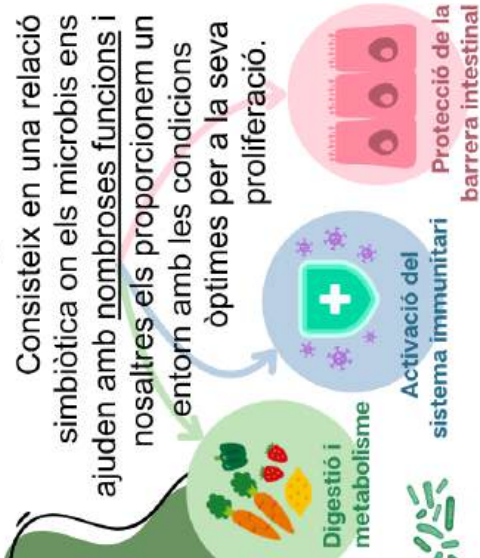
LA MICROBIOTA INTestinal

ELS SEUS EFECTES EN LA SALUT MENTAL

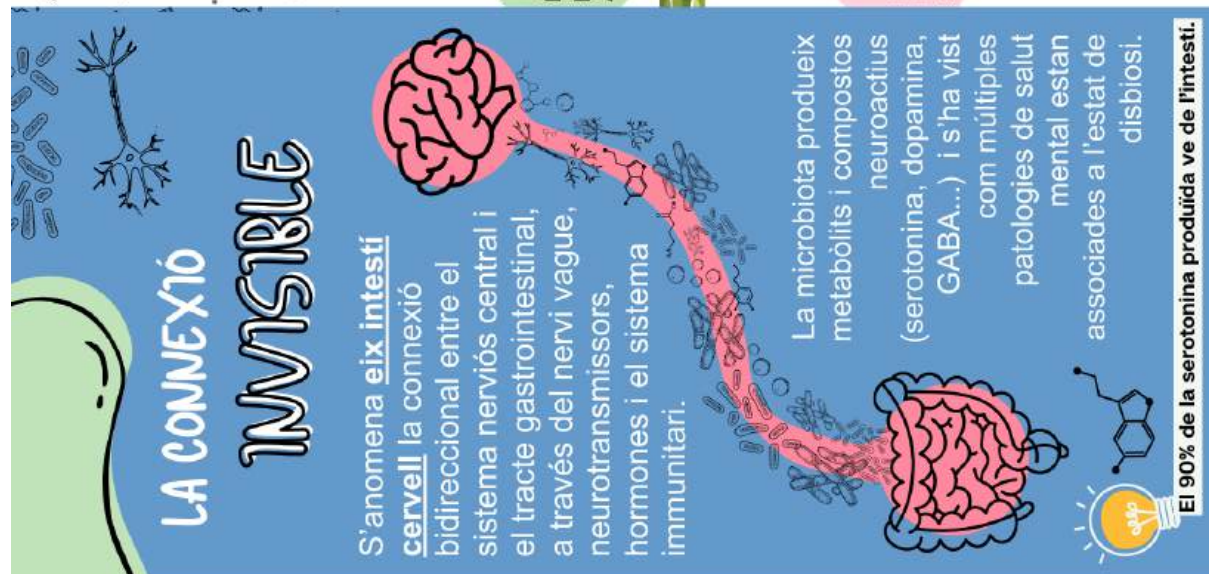
QUÈ ÉS LA MICROBIOTA ?? INTESINTAL

És el conjunt de microorganismes que habiten a l'intestí, des de bacteris, virus i fongs.

Consisteix en una relació simbiòtica on els microbis ens ajuden amb nombroses funcions i nosaltres els proporcionem un entorn amb les condicions òptimes per a la seva proliferació.



Molts òrgans també consten d'un ecosistema propi, i el conjunt d'interaccions dels microorganismes és considerat un òrgan més: el microbioma.



1 QUINS ALIMENTS HE DE MENJAR?

Si consumeixes probiòtics o psicobiòtics, el millor és acompanyar-los amb els **PREBIÒTICS**.



INULINA

És un prebiòtic de caràcter bifidogènic: augmenta les poblacions de bifidobacteris, bacteroides i lactobacils. Abunda a l'arrel de xicòria, espàrrecs, alls i cebes.



FRUCTOOLIGOSACARIDS

Els FOS també tenen un efecte bifidogènic. La seva fermentació ajuda a l'absorció del calci i a anar de ventre. Com la inulina, es troba a vegetals i arrels.

LACTULOSA

Fonamental per la disminució de patògens i l'augment de lactobacils i bifidobacteris, la lactulosa és present als lactics i disponible a les farmàcies.



GALACTOOLIGOSACARIDS

Els GOS són uns prebiòtics naturalment presents a la llet, i actuen estimulants el creixement de bacteris productors d'àcid làctic, que poden ser lactobacils o lactococs.



Fig. 10.3. Document ampliat del tríptic i codi QR per a la seva visualització detallada. Font: pròpia.

10.6. Annex VI: Fotografies de la disposició del tríptic en diferents establiments

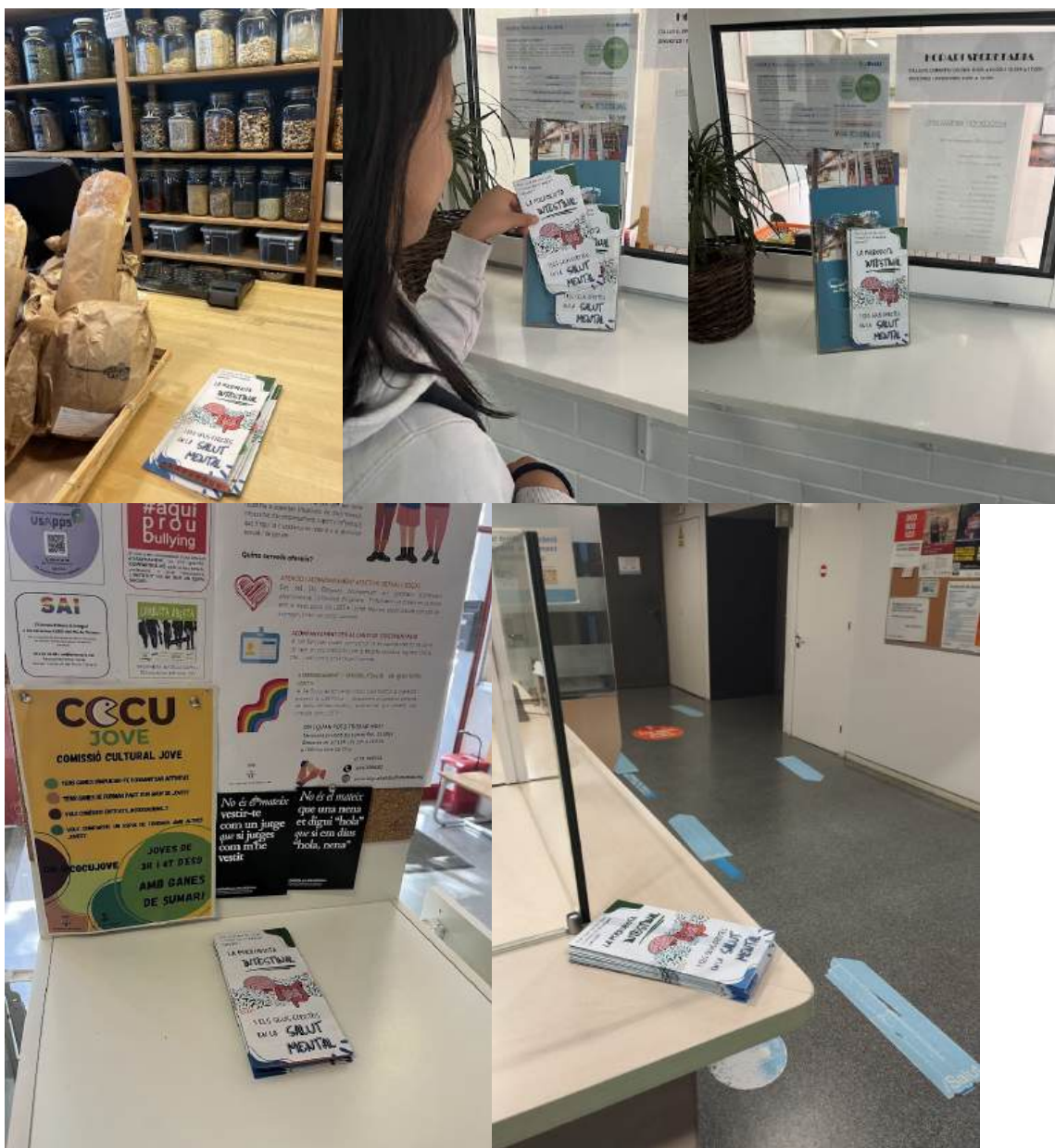


Fig. 10.4. Fotografies de la disposició del tríptic en diferents establiments. Font: pròpia.

10.7. Annex VII: Índex de figures

• Fig. 2.1. Taula comparativa dels tipus de cèl·lules. Font: Santillana.	5
• Fig. 2.2. Formes de bacteris i les seves agrupacions. Font: Wikipedia.	7
• Fig. 2.3. Parts de la paret cel·lular dels bacteris grampositius (fons blau) i dels bacteris gramnegatius (fons groc). Font: Santillana.	8
• Fig. 2.4. Taxonomia dels eubacteris de la microbiota. Font: Dra. Sari Arponen.	9
• Fig. 2.5. Estructura de la paret cel·lular dels arqueobacteris (A) i dels eubacteris (B). Font: wikipèdia.	11
• Fig. 4.1. Composició bacteriana de la microbiota intestinal a nivell de gènere i a nivell de fílum, obtinguda mitjançant la seqüenciació massiva d'ADN extret de mostres fecals d'individus espanyols i danesos de la cohort de METAHIT (Arumugam et al., 2011). Font: Arumugam et al., (2011).	18
• Fig. 4.2. Esquema representatiu de les funcions immunològiques de l'intestí. Font: revista nutriNews novembre 2022.	21
• Fig. 4.3. Taula de taxonomia de carbohidrats no digeribles. Font: pròpia.	25
• Fig. 5.1: Rutes de comunicació entre la microbiota i el cervell. Nota: AGCC, àcids grassos de cadena curta; HPA, eix hipotàlem hipòfisi adrenal; GABA, àcid gamma aminobutíric; CRH, corticotropina; ACTH, hormona adrenocorticotròpica. Font: Ochoa Peralta, Carlos Roberto. (Peralta i Roberto, 2021) .	27
• Fig. 6.1. L'associació entre la disbiosi i els canvis patològics centrals durant el desenvolupament de la depressió. SNC: Sistema nerviós central. Font: Liu et al., (2023)25.	35
• Fig. 7.1. Taula indicativa de la composició de Psicobrain. Font: Nutribiótica	37
• Fig. 7.2. Cotó fluix i plaques de Petri embolicats amb paper de forn, i a l'olla de pressió per ser esterilitzats.	39
• Fig. 7.3. Esquema de com assenyalar els matrassos Erlenmeyer	39
• Fig. 7.4. Operacions emprades per calcular la quantitat de prebiòtic que s'utilitza en el medi de cultiu.	40
• Fig. 7.5. Guia per fer un barret de paper pels matrassos abans d'esterilitzar-los. Font: pròpia	40
• Fig. 7.6. Fotografia de la sembra del probiòtic.	41
• Fig. 7.7. Taules amb els resultats de la pràctica.	42
• Fig. 7.8. Operacions emprades per calcular la quantitat de prebiòtic que s'utilitza en el medi de cultiu.	44
• Fig. 7.9. Taula amb els resultats de la repetició de la pràctica.	45
• Fig. 7.10. Fotografies del tríptic. Font: pròpia.	46
• Fig. 10.1. Fotografies del material de laboratori de la metodologia de l'experiment. Font: pròpia.	57
• Fig. 10.2. Taules amb l'evolució de les plaques de Petri i amb les seves anàlisis corresponents. Font: pròpia.	62
• Fig. 10.3. Taules amb totes les fotografies i observacions de les plaques de Petri de la segona repetició. Font pròpia.	68
• Fig. 10.3. Document ampliat del tríptic i codi QR per a la seva descàrrega. Font: pròpia.	71
• Fig. 10.4. Fotografies de la disposició del tríptic en diferents establiments. Font: pròpia.	71