



TRABAJO FIN DE GRADO
GRADO EN BIOQUÍMICA. FACULTAD DE BIOLOGÍA.
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Mejora de la cognición (memoria) mediante el uso de β -glucanos fúngicos: papel del eje intestino-cerebro

Autora: Ana Marta Flores Alcaide

Tutor: Dr. Juan Dionisio Bautista Palomas

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
(Facultad de Farmacia)

Sevilla, 2023

Índice

1. Resumen.....	1
2. Introducción y antecedentes.....	1
2.1. β -glucanos: qué son y sus propiedades fisicoquímicas.....	1
2.2. Eje intestino-cerebro.....	8
3. Objetivos.....	10
4. Materiales y métodos.....	11
5. Resultados y discusión.....	11
5.1. Generalidades fisiológicas de los β -glucanos.....	11
5.2. Actividad inmunomoduladora.....	12
5.3. Actividad hipocolesterolémica.....	14
5.4. Actividad antialérgica.....	14
5.5. Actividad hipoglucémica.....	15
5.6. Mejoras de las actividades fisiológicas de los β -glucanos.....	15
5.7. Relación entre β -glucanos fúngicos y cognición.....	16
5.8. Relación entre microbiota y salud cerebral.....	22
6. Perspectivas futuras.....	24
7. Conclusiones.....	27
8. Bibliografía.....	28

1. Resumen

Los β -glucanos son polisacáridos de cadena larga cuya estructura principal se caracteriza por la unión de monómeros D-glucosa mediante enlaces glucosídicos β -(1,3) a la que se le unen ramificaciones mediante enlaces glucosídicos β -(1,6) o β -(1,4). Las estructuras de estos compuestos varían según sus fuentes de origen por lo que también presentan diferentes estructuras tridimensionales en solución acuosa las cuales influyen en las posibles actividades biológicas de estos compuestos. Los β -glucanos se utilizan ampliamente en la alimentación y han tenido y tienen una gran utilización en la medicina tradicional china debido a los numerosos efectos beneficiosos que poseen para la salud: hipocolesterolémico, inmunomodulador, hipoglucémico, antitumoral, antioxidante, antiinflamatorio, radioprotector y antialérgico. Además, los β -glucanos son capaces de mejorar la cognición tanto desde un estado fisiológico como desde uno disminuido a través de la microbiota y del eje intestino-cerebro. El microbioma intestinal maduro engloba entre 10^{13} y 10^{14} microorganismos, se establece entre los 1 y 3 años y está compuesto, principalmente, de bacterias anaeróbicas de más de 50 filos y 1000 especies diferentes. Un desequilibrio en este microbioma intestinal se conoce como disbiosis y puede ser el causante de varias enfermedades entre las que se incluye: el autismo, el estrés, la ansiedad, la obesidad, la esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer. La microbiota influye en la función cognitiva durante todas las etapas de la vida por lo que la utilización de β -glucanos puede ser una estrategia terapéutica o de prevención efectiva para muchas de estas enfermedades.

Palabras clave: gut brain axis, β -glucan, mushroom, cognition, microbiota

2. Introducción y antecedentes

2.1. β -glucanos: qué son y sus propiedades fisicoquímicas

Los β -glucanos son polisacáridos de cadena larga cuya estructura principal se caracteriza por la unión de monómeros D-glucosa mediante enlaces glucosídicos β -(1,3) a la que se le unen ramificaciones mediante enlaces glucosídicos β -(1,6) o β -(1,4) (Nakashima et al., 2018). Los β -glucanos están presentes en la capa de aleurona de algunos cereales y en las paredes celulares de hongos, líquen, levaduras, bacterias, algas, microalgas (*Euglena gracilis*) y cereales (ver **Tabla 1**) (Bashir & Choi, 2017).

Tabla 1.- Resumen de los β -glucanos más representativos presentes en la naturaleza y sus fuentes de origen. **Tabla modificada de Bashir & Choi, 2017 y Nakashima et al., 2018.**

Tipo de β-glucano	Nombre del β-glucano	Fuente (especie)	Nombre general
β-glucano fúngico	Schizophyllan (SPG)	<i>Schizophyllum commune</i>	Hongo suehirotake
	Lentinan (LNT)	<i>Lentinula edodes</i>	Hongo shiitake
	Grifolan (GRN)	<i>Grifola frondosa</i>	Hongo maitake
	Polisacárido-glucano (PSG)	<i>Ganoderma lucidum</i>	Hongo reishi (Japón)
	HEP3	<i>Hericium erinaceus</i>	Hongo melena de león
	Pleuran (HA-glucan)	<i>Pleurotus ostreatus</i>	Gírgola o seta de ostras
β-glucano de liquen	Pustulan	<i>Gyrophera esculenta, Umbiliaria papulosa</i>	Liquen
	Lichenan	<i>Cetraria islandica</i>	Liquen
β-glucano de levadura	Zymosan, Yestimun y Cerevan	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Levadura
β-glucano bacteriano	Curdlan	<i>Agrobacterium rhizogenes, Agrobacterium radiobacter y Alcaligenes faecalis</i>	Bacteria
β-glucano de alga	Laminarin	<i>Laminaria digitata, Saccharina longicuris y Durvillaea antarctica</i>	Alga
β-glucano de microalga	Paramylon	<i>Euglena gracilis</i>	<i>Euglena</i>
β-glucano de cereal	-	<i>Avena sativa</i>	Avena
	-	<i>Hordeum vulgare</i>	Cebada
	-	<i>Triticum vulgare</i>	Trigo

Las estructuras de los β -glucanos varían según sus fuentes de origen (ver **Figura 1**). Así, los β -glucanos de cereales también conocidos como glucanos de enlace mixto (*Mixed Link Glucans*: MLG) consisten en una cadena lineal cuyos monosacáridos de

La conformación que presentan los β -glucanos en solución depende de varios factores, tales como: los impedimentos estéricos espaciales, el grado de libertad de giro de los enlaces y del peso molecular. Los β -glucanos pueden encontrarse formando diversas estructuras debido a las diferentes conformaciones que pueden adoptar en solución. Entre ellas cabe señalar: el ovillo aleatorio, la hélice simple, la doble hélice, la triple hélice, estructuras tipo gusano, tipo cilindro y agregado al azar (ver **Figura 2**). Los β -(1,3)-glucanos lineales sin ramificaciones presentan relativamente pocos impedimentos estéricos espaciales y un grado de libertad de giro grande por lo que, normalmente, adoptan la conformación de agregado al azar. Los β -(1,3)-glucanos con ramificaciones tienden a formar conformaciones de hélice debido a los numerosos enlaces de hidrógeno que se pueden formar entre sus cadenas laterales. Por ejemplo, el curdlan es un β -(1,3)-glucano lineal sin ramificaciones de bajo peso molecular por lo que, en solución, adopta una conformación de ovillo aleatorio. El lentinan es un β -(1,3)-glucano de alto peso molecular con ramificaciones por lo que presenta, en solución a temperatura ambiente, una conformación de triple hélice (Wang et al., 2017). El paramylon es un β -(1,3)-glucano lineal sin ramificaciones que se almacena como fuente de carbohidratos en forma de triple hélice dando lugar a estructuras cristalinas (Nakashima et al., 2018).

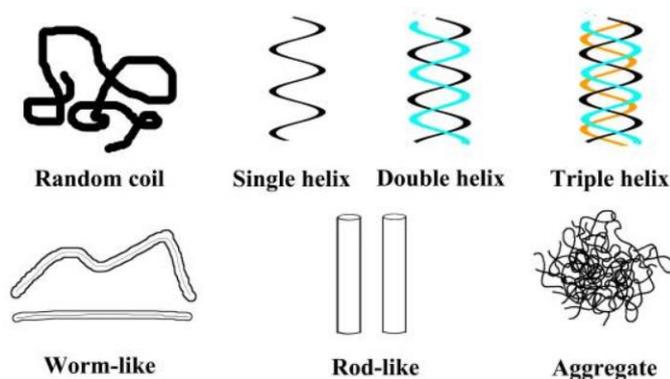


Figura 2.- Representaciones bidimensionales de todas las posibles conformaciones tridimensionales que pueden adoptar los diferentes β -glucanos en solución acuosa. **Imagen obtenida de Wang et al., 2017.**

Las propiedades fisicoquímicas (solubilidad, viscosidad y peso molecular) de los β -glucanos difieren considerablemente dependiendo de la fuente o materia prima de partida, del método de extracción y del grado de purificación (Bashir & Choi, 2017). El peso molecular (PM) varía según el tipo de β -glucano consecuencia de la diversidad de fuente o materia prima de partida, del número de monosacáridos, así como del protocolo o procedimiento de extracción, purificación, e incluso de la metodología

empleada para su determinación, ya que depende de los solventes, tipo de columna de exclusión molecular (biogeles o Shephadex, etc), tipo de detección (absorbancia a 220 o índice de refracción) e incluso de los patrones (estándares) utilizados en la determinación. Los β -glucanos de mayor tamaño se han descrito en los cereales: entre 1.6 MDa en la avena y 49 MDa en la cebada. Los β -glucanos de hongos presentan tamaños muy variables, si bien bastante más bajos, por ejemplo, 30 kDa para el grifolan, 500 kDa para el lentinan, 450 kDa para el schizophyllan y 33 kDa para el pleuran, si bien estos valores varían significativamente según el método utilizado. El laminarin presenta un tamaño diferente según la fuente de extracción: 4 kDa el extraído de *Laminaria digitata*, entre 2.9 y 3.3 kDa el extraído de *Saccharina longicrucis* y 6.9 kDa el extraído de *Durvillaea antarctica*, si bien bastante más bajos que los descritos para cereales u hongos. Los β -glucanos de levadura tienen PM del orden de 240 kDa y los presentes en microalgas como *Euglena* tienen un tamaño de 500 kDa (Nakashima et al., 2018).

En cuanto a los métodos de extracción utilizados para la obtención de β -glucanos puros o altamente purificados (> 80%) a partir de las diferentes fuentes de origen, éstos pueden ser de varios tipos y difieren según que el β -glucano sea soluble o insoluble. Además, de acuerdo con la distribución y localización celular de los polisacáridos fúngicos, éstos se dividen en polisacáridos intracelulares y extracelulares. En particular, los polisacáridos extracelulares crudos se pueden extraer directamente del medio de fermentación mediante métodos de precipitación con etanol, generalmente entre el 70 y el 80% de etanol. En cuanto a los polisacáridos fúngicos intracelulares, éstos se obtienen a partir de cuerpos fructíferos o micelios y se pueden extraer mediante diferentes métodos de extracción: sin pretratamiento, o con pretratamiento con ultrasonido, microondas o enzimático, seguido de una extracción en agua a diferentes temperaturas, generalmente > 90°C o en autoclave (121°C). Actualmente, la extracción con agua caliente (*hot water extraction*: HWE) se ha convertido en uno de los métodos de extracción más utilizados debido a su fácil implantación y equipos sencillos y baratos. Para la extracción de β -glucanos fúngicos intracelulares, el primer paso consiste en el secado y molienda del cuerpo fructífero del hongo, originando una harina del hongo donde se encuentran los β -glucanos solubles e insolubles junto con otros componentes celulares. El siguiente paso consiste en una extracción con agua caliente y una centrifugación, obteniendo una fracción soluble que contiene los β -glucanos

solubles, y un precipitado que contiene los β -glucanos insolubles. El procedimiento a seguir para obtener los β -glucanos puros solubles consta de una precipitación del sobrenadante con etanol al 70%, obtención del precipitado y redisolución (1:10) en agua desionizada, tratamiento con α -amilasa y proteasa para solubilizar α -glucanos y proteínas; seguido de una segunda precipitación con etanol al 70% (W. Wang et al., 2022) (Folgado-Dorado et al., 2023).

Los β -glucanos se utilizan ampliamente en la alimentación ya que muchos de los productos que consumimos diariamente en nuestra dieta contienen estos compuestos. Sin embargo, estos productos han tenido y tienen una gran utilización en la medicina tradicional china debido a los numerosos efectos beneficiosos que poseen para la salud. Así, el uso medicinal del hongo shiitake, *Lentinula edodes*, se generalizó en la dinastía Ming (1368-1644) después del desarrollo de métodos para cultivar el hongo en troncos; fue adoptado como un tónico que podía contrarrestar la fatiga y los dolores cotidianos asociados con el envejecimiento. En esa época, se suponía que este hongo podía mejorar enfermedades del corazón y del pulmón, los gusanos intestinales y el tratamiento del cáncer. El hongo *Ganoderma lucidum*, llamado lingzhi (en China) y reishi (en Japón), es otro de los hongos medicinales más populares y tiene una historia de uso en China incluso más antigua que la del shiitake. Este hongo se menciona en un poema de 2000 años de antigüedad de la dinastía Han y las descripciones anteriores del "Hongo de la Inmortalidad" probablemente se refieren a esta especie. El hongo crece en madera podrida en la naturaleza y los agricultores modernos crían el hongo en bolitas de aserrín o paja empacadas en bolsas de plástico. Al igual que el shiitake, se cree que el lingzhi tiene una inmensa gama de beneficios y se usa para tratar el cáncer, las convulsiones, los problemas cardiovasculares y la diabetes (Money, 2016).

Actualmente, los β -glucanos son reconocidos como ingredientes alimentarios funcionales y bioactivos gracias a la multitud de actividades biológicas que presentan, entre las que cabe señalar sus efectos: hipocolesterolémico, inmunomodulador, hipoglucémico, antitumoral, antioxidante, antiinflamatorio, radioprotector y antialérgico (Du et al., 2019). Debido a ello, la producción de hongos y trufas se ha incrementado de forma exponencial tanto en Asia oriental como en la Unión Europea, si bien en Asia de manera mucho más significativa. En 2020, Asia oriental ha producido en torno a 42 millones y la Unión Europea en torno a 1 millón (ver **Figura 3**). Se han registrado más

de 1000 tipos de hongos comestibles, los hongos son ricos en polisacáridos, proteínas, grasas, vitaminas y otros componentes activos. (W. Wang et al., 2022).

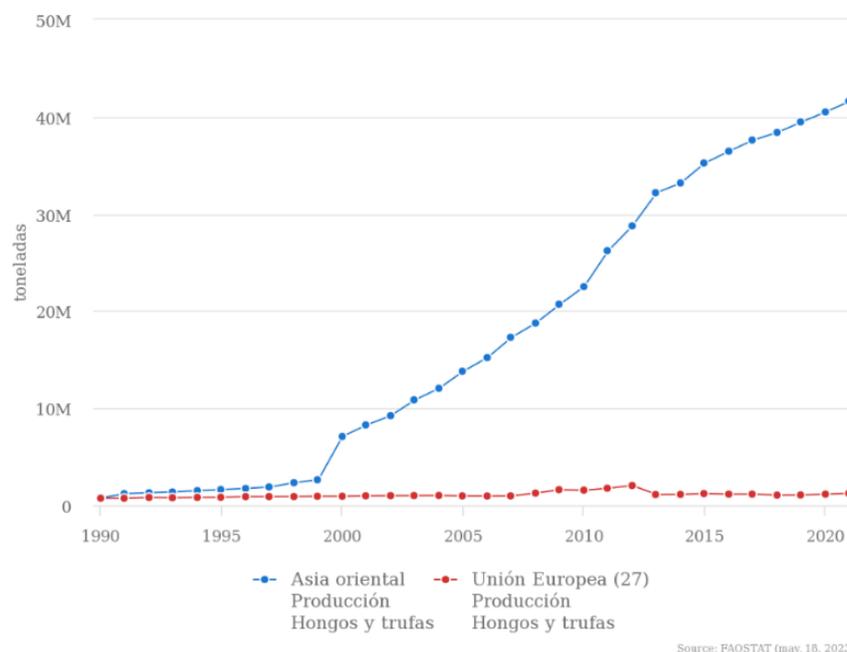


Figura 3.- Representación gráfica de la evolución de la producción de hongos y trufas en la Unión Europea y Asia Oriental durante 1990 y 2020. **Gráfica obtenida por la FAO (Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura).**

Los β -glucanos también tienen un papel importante en la industria alimentaria ya que tiene la capacidad de formar gel y mejorar la consistencia de las soluciones acuosas. Se utiliza para dar mejor textura y aspecto a aderezos para ensaladas, salsas y helados. Además, el β -glucano se emplea como sustituto de la grasa en el desarrollo de productos alimentarios bajos en calorías. No obstante, el comportamiento del flujo y las propiedades gelificantes del β -glucano generan diversos problemas técnicos en las industrias alimentarias, como la filtración lenta de soluciones o lodos, bajos rendimientos y precipitación durante el almacenamiento de la cerveza. Por consiguiente, las aplicaciones del β -glucano en las industrias alimentaria, cosmética y farmacéutica se han visto limitadas debido a su alto peso molecular y su viscosidad elevada (Du et al., 2019).

Pero, actualmente, los β -glucanos han adquirido una gran importancia más que por su valor nutricional o sabor agradable, por su uso como nutracéuticos y/o prebióticos y por sus acciones beneficiosas para la salud, como describiremos más adelante en el apartado de Resultados y discusión.

2.2. Eje intestino-cerebro

El eje intestino-cerebro hace referencia a la conexión bidireccional entre el intestino y el cerebro donde participa, fundamentalmente, la microbiota intestinal (ver **Figura 4**). La señalización dentro de este eje está modulada por la barrera intestinal la cual está modulada, a su vez, por la microbiota intestinal y sus metabolitos mediante su capacidad para afectar a la permeabilidad intestinal, la función inmune de la mucosa, la motilidad intestinal, la sensibilidad y la actividad en el sistema nervioso entérico. A su vez, la composición y la abundancia de la microbiota intestinal están reguladas por la dieta, las influencias ambientales y las diferencias relacionadas con el sexo y la variación genética (Hu et al., 2022) (Mayer et al., 2015).

La microbiota intestinal se define como el conjunto de microorganismos que habitan el tracto gastrointestinal; se estima una cifra de entre 10^{13} y 10^{14} microorganismos. Estos microorganismos incluyen bacterias, virus, hongos y otros microbios que coexisten en un equilibrio dinámico con el cuerpo humano. La microbiota intestinal juega un papel fundamental en la digestión de los alimentos, la producción de nutrientes y vitaminas esenciales, la regulación del sistema inmunológico y la protección contra infecciones y enfermedades. Entre sus mecanismos de acción, se ha descrito la estimulación de la síntesis de IL-10, la reducción de la síntesis de IL-12 e IFN- γ , la estimulación de las células T reguladoras y la inhibición de NF- κ B (Lopez-Siles et al., 2017).

Antes del nacimiento, los bebés tienen su primer contacto con los microbios gracias a la microbiota de la madre. Durante el parto, los bebés son colonizados por microbios protectores, como *Lactobacillus*, los cuales provienen del canal vaginal. Sin embargo, los bebés nacidos por cesárea y los que no son amamantados exclusivamente pueden estar expuestos a bacterias menos beneficiosas de la piel y del hospital, como *Staphylococcus* y *Acinetobacter*. Durante el primer año de vida, el microbioma intestinal del bebé es similar al de su madre, pero puede estar influenciado por diferentes factores, como la dieta y el entorno. Hay diversos factores que pueden tener un impacto en la composición de la microbiota durante los primeros años de vida, como las infecciones, el tipo de parto, el consumo de medicamentos antibióticos, la nutrición, el entorno y la genética del individuo. El microbioma maduro se establece entre los 1 y 3 años y está compuesto, principalmente, de bacterias anaeróbicas de más de 50 filos y

1000 especies diferentes. Existen 2 filos predominantes, Bacteroidetes y Firmicutes que en su conjunto constituyen más del 90% de la microbiota humana, siendo los géneros más abundantes Bacteroides, Prevotella y Ruminococcus, perteneciendo los 2 primeros al filo bacteroidetes mientras que Ruminococcus pertenece al filo firmicutes (Sidhu & Van Der Poorten, 2017).

La conexión entre la microbiota intestinal y el sistema nervioso central (SNC) se realiza a través de varias rutas (ver **Figura 4**): el sistema inmunológico, el nervio vago, el sistema nervioso entérico y los metabolitos derivados de microbios, como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), aminoácidos de cadena ramificada, peptidoglicanos, ácidos biliares secundarios (2BA) y metabolitos del triptófano (Osadchiy et al., 2019). Los β -glucanos son fermentados por los microorganismos que residen en el intestino y se convierten en ácidos grasos de cadena corta como ácido acético, ácido propiónico y ácido butírico. Estos AGCC una vez producidos en el intestino, migran al torrente sanguíneo hacia otras partes del cuerpo donde tienen varios efectos fisiológicos, incluida la reducción de la ingesta de alimentos, la mejora de la tolerancia a la glucosa, la modulación de la función de los linfocitos y neutrófilos, la activación de las vías de señalización de las células epiteliales y la prevención de obesidad, etc. Como ejemplo, la prevención de la obesidad se logra mediante la regulación del metabolismo energético y prevención del exceso de acumulación de lípidos en el tejido adiposo a través del receptor GPR43. Además, los AGCC suprimen el crecimiento de bacterias dañinas como *Clostridium spp.* y coliformes patógenos manteniendo, así, una microbiota intestinal saludable (Nakashima et al., 2018). Se han identificado diferentes tipos de receptores de AGCC en células enteroendocrinas y en neuronas de los ganglios submucosos y mientéricos (Mayer et al., 2015). A lo largo del proceso de envejecimiento, la relación microbiota–hospedador se deteriora, lo que repercute en el mal funcionamiento del organismo. A un nivel más detallado, se ha descrito un incremento del filo Proteobacteria, el cual incluye una gran variedad de bacterias patógenas tales como *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Neisseria*, etc. mientras que se ha descrito una disminución de diferentes géneros pertenecientes al filo Firmicutes, principalmente, bacterias productoras de butirato, entre ellas, *Ruminococcus obeum*, *Eubacterium rectale* o *Faecalibacterium prausnitzii* (Mangiola et al., 2018).

La evidencia acumulada hasta la fecha ha demostrado que la microbiota intestinal desempeña un papel crucial en varios trastornos neurológicos (ver **Figura 4**). El desequilibrio de la microbiota se conoce como disbiosis y puede estar causado por infecciones, antibióticos, un estilo de vida no saludable, una dieta pobre o estrés. Esta disbiosis se ha relacionado con una variedad de problemas de salud, incluyendo trastornos gastrointestinales, enfermedades autoinmunitarias y mentales, obesidad y otros problemas de salud crónicos. En estudios recientes, se ha relacionado la presencia de determinados microorganismos con distintas enfermedades, entre las que destacan: el autismo, el estrés, la ansiedad, la obesidad, la esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer. Para prevenir la disbiosis y, por tanto, la aparición de algunas de estas enfermedades se aconseja adoptar algunos cambios en nuestro día a día que nos aporten efectos beneficiosos como la toma de pro y prebióticos y seguir una dieta y un estilo de vida saludable (Cryan et al., 2019) (Socala et al., 2021).

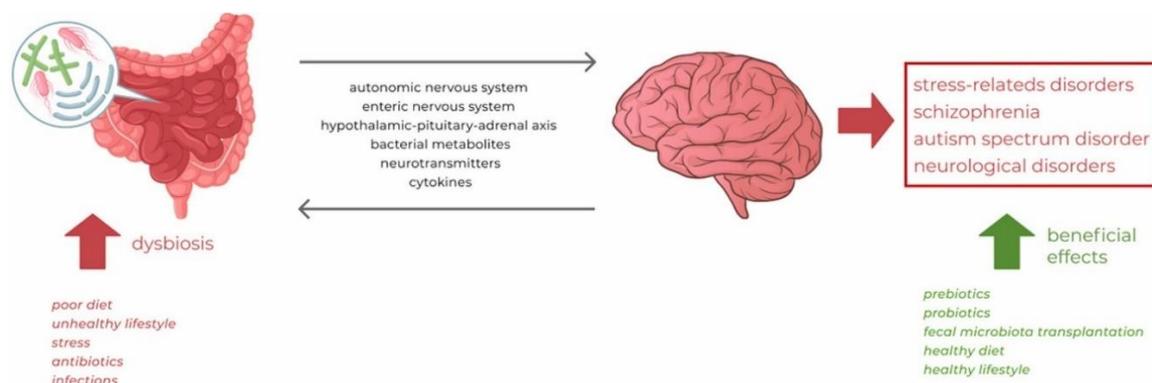


Figura 4.- Esquema representativo de la influencia de varios factores ambientales en el cerebro a través del eje intestino-cerebro. **Imagen obtenida de Socala et al., 2021.**

3. Objetivos

Los objetivos de este trabajo bibliográfico son:

- Recopilar toda la información que hay hasta la fecha sobre la relación existente entre los β -glucanos fúngicos y la cognición en ratones y humanos.
- Conocer cómo es posible la relación de los β -glucanos y la cognición mediante el eje intestino-cerebro.
- Dilucidar los efectos que los β -glucanos pueden ejercer sobre la salud cerebral y estudiarlos como posibles estrategias terapéuticas para el tratamiento de las enfermedades neurológicas y neuropsiquiátricas.

4. Materiales y métodos

Las bases de datos utilizadas para buscar los artículos han sido Pubmed, ScienceDirect y Google Scholar y los perfiles de búsqueda se han ajustado a un intervalo de años entre 2000 y 2023 (ver **Tabla 2**). En primer lugar, se realizó una búsqueda más general sobre los β -glucanos y el eje intestino-cerebro escribiendo en el buscador β -glucan y gut-brain-axis para obtener una primera aproximación. Se escogieron 52 artículos de esta búsqueda y fueron utilizados y referenciados 11 de ellos. En segundo lugar, se realizó una búsqueda más específica para obtener artículos que proporcionasen información sobre conceptos específicos de los β -glucanos, su relación con la cognición y con la microbiota, empleando frases como β -glucan function, β -glucan and cognition o β -glucan and microbiota. Se escogieron 47 artículos de esta búsqueda y fueron utilizados y referenciados 15 de ellos. Para la elección de los artículos, se han utilizado 3 criterios: la relación con el tema de interés, el índice de impacto y la fecha de publicación, priorizando aquellos cuya fecha de publicación es más reciente, exceptuando aquellos que, a pesar de ser más antiguos, aportan información relevante para la elaboración de algunos apartados. El programa utilizado para realizar las referencias y la bibliografía ha sido Mendeley.

Tabla 2.- Número de artículos encontrados según los perfiles de búsqueda utilizados en diferentes bases de datos con un intervalo de años desde 2000 a 2023.

	Pubmed	ScienceDirect	Google Scholar
β -glucan	13073	39479	45400
gut-brain-axis	6112	24011	44000
β -glucan function	9987	27396	24600
β -glucan and cognition	29	312	5040
β -glucan and microbiota	396	4342	16100

5. Resultados y Discusión

5.1. Generalidades fisiológicas de los β -glucanos

Las actividades fisiológicas que pueden ejercer cada tipo de β -glucano dependen de sus propiedades moleculares como son el tamaño de la molécula, los tipos de enlaces, el grado de ramificación, la conformación tridimensional, la solubilidad y la viscosidad. El peso molecular de estos compuestos debe estar en un rango apropiado para que puedan

ejercer su actividad biológica óptima ya que con un gran peso molecular exhiben una mayor resistencia transmembrana y un gran volumen molecular los cuales no son propicios para la absorción y utilización, afectando a su efectividad biológica. Sin embargo, si el peso molecular es extremadamente bajo, no pueden formar una estructura activa, reduciendo así sus actividades biológicas (W. Wang et al., 2022). Los β -glucanos pueden clasificarse en solubles e insolubles en solución acuosa. En general, las fibras insolubles disminuyen el tiempo de tránsito intestinal, aumentan el volumen fecal y la excreción de ácidos biliares y las fibras solubles aumentan la viscosidad del bolo alimenticio por lo que aumentan el tiempo de tránsito total al retrasar el vaciado gástrico (Bashir & Choi, 2017). Normalmente, los β -glucanos de mayor tamaño son insolubles y los de menor tamaño son solubles. El paramylon es una excepción ya que existe en forma de gránulos insolubles debido a su estructura en forma de triple hélice cristalina, a pesar de tener un bajo peso molecular (Nakashima et al., 2018).

5.2. Actividad inmunomoduladora

El efecto inmunomodulador de los β -glucanos está mediado por la inmunidad innata destinada a la defensa contra patógenos. Cuando los β -glucanos llegan al intestino delgado, son captados por las células M de las placas de Peyer (ver **Figura 5**). Las células M son células epiteliales intestinales específicas que no secretan enzimas digestivas ni moco, no presentan microvellosidades en su superficie luminal y no están recubiertas de glicocálix por lo que los β -glucanos pueden ser fácilmente endocitados por ellas. Estas células presentan los β -glucanos en sus superficies basales a macrófagos y células dendríticas. La estructura de triple hélice del β -(1,3)-glucano insoluble es reconocida específicamente por el receptor de lectina-1 tipo C asociado a células dendríticas (Dectin-1) el cual es un receptor de reconocimiento de patrones emergentes (PRR) que pertenece a la familia de los receptores de lectina tipo C (CLR). Este CLR identifica ligandos independientemente de Ca^{2+} y está principalmente involucrado en el acoplamiento de la inmunidad innata con la adaptativa (Kalia et al., 2021). Las ramificaciones ubicadas en la superficie de la molécula en forma de hélice son las encargadas de modular aún más este reconocimiento por lo que existe una amplia gama de afinidad de unión entre el receptor y el β -glucano (IC_{50} , concentración inhibitoria media, desde 2.6 mM hasta 2.2 pM), dependiendo del tamaño y los patrones de ramificación de los β -glucanos. Los β -glucanos solubles pueden atravesar el epitelio

intestinal directamente y ser reconocidos por el receptor específico CR3, receptor del complemento 3, una glucoproteína heterodimérica transmembrana presente en la superficie de los macrófagos o ser endocitados y presentados por las células M. El receptor CR3 también puede activarse, en cierta medida, por β -glucanos insolubles. Una vez reconocidos los dos tipos de β -glucanos por el macrófago, este los fagocita y Dectin-1 activa varias proteínas de señalización en asociación con TLR 2 y 6, como el factor de transcripción NF- κ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) a través de la vía de señalización mediada por la quinasa tirosina Syk, la proteína adaptadora de señalización CARD9 y el factor nuclear de las células T activadas. Esto conduce a la liberación de citoquinas responsables de múltiples reacciones inmunes y otras que desempeñan un papel importante en el tratamiento del cáncer, como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y las interleucinas IL-12, IL-6 e IL-10. Por tanto, los β -glucanos también pueden ejercer su actividad antitumoral mediante este mecanismo de acción (Jayachandran et al., 2018).

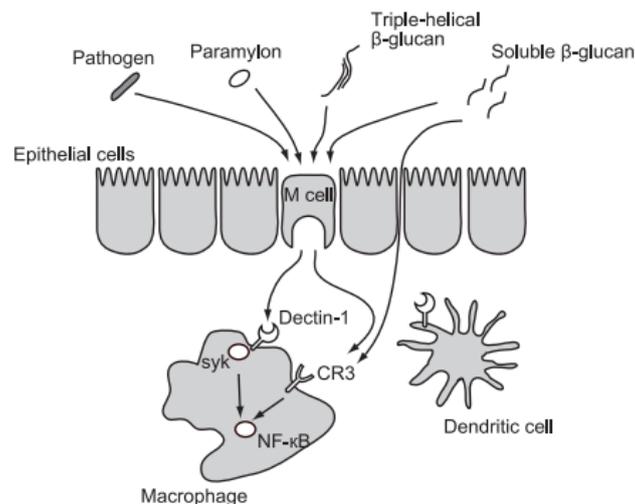


Figura 5.- Representación esquemática de los mecanismos de reconocimiento de patógenos y β -glucanos en el intestino e iniciación de la respuesta inmune. **Imagen obtenida de Nakashima et al., 2018.**

Los β -glucanos actúan de forma diferente según su vía de administración. Por ejemplo, el lentinan administrado por vía oral posee un efecto inmunomodulador menor que el lentinan administrado por inyección. Las diferencias en estas funciones mediadas por receptores específicos parecen depender de la eficiencia de absorción intestinal y de la afinidad por su(s) receptor(es). Los β -glucanos fúngicos son los que mayor afinidad presentan por los receptores por lo que serán los que mayor efecto inmunomodulador y antitumoral posean (Nakashima et al., 2018).

5.3. Actividad hipocolesterolémica

Los β -glucanos muestran viscosidad en una solución acuosa por lo que funcionan como fibra dietética al arrastrar materiales innecesarios en el intestino y ayudar a eliminarlos. La reducción de los niveles de colesterol por los β -glucanos puede ocurrir gracias a esta capacidad para actuar como fibra dietética atrapando las micelas de ácido biliar que contienen grasas interrumpiendo la interacción de las micelas con los transportadores de membrana luminal presentes en el epitelio intestinal, aumentando así la producción fecal de grasa, ácidos biliares y colesterol. Sin embargo, también puede ocurrir durante las fermentaciones de la microbiota ya que si aumenta el nivel de ácido propiónico y disminuye el nivel del ácido acético (sustrato principal para la biosíntesis del colesterol) resulta en la disminución de la biosíntesis del colesterol (Theuwissen & Mensink, 2008). Para compensar la disminución del nivel de ácidos biliares, la expresión de la 7 α -hidroxilasa (enzima implicada en la síntesis de ácidos biliares) está sobrerregulada. En consecuencia, el nivel de colesterol hepático también disminuye y se restaura por el colesterol transportado en la lipoproteína de baja densidad (*low density lipoprotein*: LDL) provocando un descenso de esta en el torrente sanguíneo. La LDL es un importante marcador de riesgo de enfermedades cardiovasculares y se ha visto que el pan formulado con β -glucano de avena reduce significativamente los niveles de esta. Por tanto, esto significa que el consumo de β -glucanos presentes en los cereales reduce el riesgo de enfermedades cardiovasculares (Nakashima et al., 2018).

5.4. Actividad antialérgica

Las respuestas inmunológicas excesivas pueden derivar en enfermedades autoinmunes o alergias por lo que es muy importante mantener una homeostasis inmunológica equilibrada. En nuestro cuerpo, esta homeostasis inmunológica equilibrada se consigue mediante la supresión entre sí de las células Th1, encargadas de la inmunidad mediada por células, y las células Th2, responsables de la inmunidad humoral. Por un lado, si ocurre una alteración del equilibrio inmunológico en dirección a Th2 se pueden manifestar síntomas de dermatitis atópica y otras alergias. Por otro lado, la activación excesiva del sistema inmunológico mediado por células Th1 junto con las células Th17 causa enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide. La ingesta de β -glucanos, principalmente, estimula la actividad de las células Th1 y Th17 suprimiendo, así, la actividad de las células Th2. Por tanto, los β -glucanos son capaces de aliviar los

síntomas de enfermedades alérgicas. Esta acción esta, principalmente, desencadenada por el efecto inmunomodulador de los β -glucanos, lo que sugiere que los β -glucanos con efectos inmunomoduladores también tienen capacidad antialérgica (Nakashima et al., 2018).

5.5. Actividad hipoglucémica

Los β -glucanos solubles disminuyen las concentraciones postprandiales de glucosa plasmática e insulina reduciendo la tasa de absorción de carbohidratos en el tracto gastrointestinal mediante varios mecanismos: aumentando la viscosidad del bolo alimenticio alargando los tiempos de vaciamiento gástrico y tránsito intestinal, impidiendo la digestión y absorción de parte de los carbohidratos ingeridos y liberando ácidos grasos de cadena corta (ácido acético, ácido propiónico y ácido butírico) cuando son fermentados por la microbiota en el colon. Estos ácidos grasos de cadena corta serán absorbidos hasta la circulación sistémica y disminuyen la glucosa postprandial mediante la inhibición de la producción de glucosa endógena o mediante el aumento de las acciones de la insulina extrahepática (Battilana et al., 2001).

5.6. Mejoras de las actividades fisiológicas de los β -glucanos

La conformación tridimensional del β -glucano es el factor clave que determina cuál es la actividad biológica que puede realizar con mayor eficiencia. Las modificaciones estructurales pueden cambiar la solubilidad en agua y la conformación espacial de los polisacáridos originales modificando, así, su actividad biológica. Por tanto, se pueden realizar modificaciones específicas para conseguir mejoras en las actividades biológicas de los β -glucanos (W. Wang et al., 2022). Estas modificaciones pueden ser físicas, químicas o biológicas. Las modificaciones físicas engloban: ondas ultrasónicas, irradiación con rayos X, γ y haz de electrones, microondas, alta temperatura y microfluidización a alta presión. Las modificaciones químicas engloban: sulfatación, carboximetilación y fosforilación. Las modificaciones biológicas se realizan mediante β -glucanasas, normalmente, para disminuir el peso molecular y aumentar la solubilidad en agua y la bioactividad del β -glucano (Q. Wang et al., 2017).

En los últimos años se han realizado varios estudios para comprobar si realmente un cambio en la estructura del β -glucano provoca un cambio en su actividad fisiológica. El

lentinan tiene bioactividad antitumoral debido a su estructura tridimensional en forma de triple hélice. En un primer estudio se observó que la actividad antitumoral del lentinan desaparece cuando este presenta una estructura tridimensional en forma de hélice simple. Sin embargo, recupera, parcialmente, la actividad antitumoral con la unión de ácido sulfónico ya que este compuesto cargado podría aumentar la unión entre el lentinan y el receptor de células inmunes a través de la acción electrostática para activar la respuesta inmune y mejorar la actividad antitumoral (X. Wang & Zhang, 2009). En un segundo estudio se desnaturalizó la estructura tridimensional de triple hélice del lentinan en cadenas individuales utilizando dimetilsulfóxido o NaOH y observaron que, al agregar nanopartículas de Se (SeNPs), el lentinan desnaturalizado que posee una menor actividad antitumoral interacciona con ellas mediante una interacción Se-O-H, se reconstituye en un estado de triple hélice y envuelve las nanopartículas de Se formando un nanocompuesto estable (Se/s-LNT). Este Se/s-LNT puede promover la producción de ROS en las células tumorales HeLa y causar apoptosis de células tumorales, inhibiendo así la proliferación de células tumorales. También se observó que cuanto más pequeñas sean las nanopartículas de Se utilizadas, mejor será el efecto antitumoral ejercido por el nanocompuesto estable Se/s-LNT (Jia et al., 2015). En un tercer estudio, se comprobó qué pasaba con el curdlan, un β -glucano bacteriano con estructura tridimensional de ovillo aleatorio que no tiene actividad antitumoral cuando se modifica estructuralmente y se observó que una modificación sulfatante otorgaba al curdlan un poder antitumoral pudiendo inhibir la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1) en las células H9. Esta modificación sulfatante provocaba que la estructura tridimensional del curdlan sulfatado cambiara a triple hélice (Q. Wang et al., 2017).

5.7. Relación entre β -glucanos fúngicos y cognición

El estudio de la relación existente entre el consumo de β -glucanos fúngicos y la mejora de la cognición ha ido en aumento durante los últimos años. Un estudio transversal reciente ha demostrado que el consumo de hongos había reducido la tasa de incidencia de deterioro cognitivo leve en individuos de edad avanzada en Singapur (Pan et al., 2021). En animales de laboratorio, la cognición o el aprendizaje y la memoria se evalúan mediante pruebas de conducta específicas dirigidas a la memoria espacial (de trabajo) y no espacial (de reconocimiento) (Gareau, 2014).

En un estudio realizado para comprobar la relación entre diferentes tipos de β -glucanos y la mejora de la cognición se han realizado pruebas de comportamiento a ratones con una dieta suplementada con lentinan (grupo M-BG), β -glucano de salvado de avena (grupo O-BG) y curdlan (grupo C-BG) durante 15 semanas. En la prueba de reconocimiento de nuevo objeto, se elevó el índice de discriminación en el grupo con suplementos de β -glucanos fúngicos en comparación con los ratones de los otros grupos experimentales. En la prueba del laberinto en Y, no hubo diferencia en la proporción de la alteración espontánea entre los grupos experimentales; esto sugiere que los β -glucanos afectan a la memoria de reconocimiento, pero no a la memoria espacial a corto plazo. La plasticidad sináptica se considera uno de los principales mecanismos celulares para la cognición, incluido el rendimiento de la memoria. Las sinapsis deben experimentar algunos cambios para que la plasticidad sináptica pueda ocurrir. En la mejora de la cognición se busca una potenciación de la sinapsis por lo que se debe analizar si los β -glucanos son capaces de potenciar la sinapsis. Para ello, se ha estudiado cómo afectan estos compuestos a las proteínas que modulan la plasticidad y la ultraestructura sinápticas (factor neurotrófico derivado del cerebro [BDNF] y proteína postsináptica PSD95). Los resultados mostraron que los β -glucanos fúngicos son los que provocan un mayor aumento del nivel de BDNF en la corteza prefrontal. Además, las imágenes de microscopía electrónica de transmisión (ver **Figura 6**) muestran que los β -glucanos fúngicos son los que indujeron un mayor grosor de la proteína postsináptica PSD95 lo que conlleva un reforzamiento de la sinapsis (Hu et al., 2022).

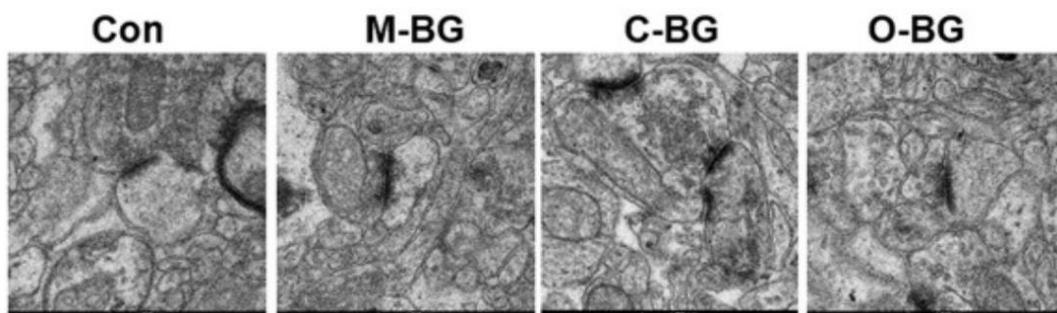


Figura 6.- Imágenes de microscopía electrónica de transmisión de la ultraestructura sináptica en la corteza prefrontal de los 4 grupos experimentales. **Imagen modificada de Hu et al., 2022.**

La microglía, como célula inmune innata del sistema nervioso central, desempeña un papel importante en la regulación de la poda y remodelación sináptica por lo que afecta a los comportamientos cognitivos. En el hipocampo y corteza prefrontal, los β -glucanos

fúngicos provocan una reducción significativa de la microglía activa. El análisis de correlación de Pearson muestra que el número de células de microglía activa en el hipocampo y en la corteza prefrontal se correlacionaron negativamente con el índice de discriminación en la prueba de memoria de orden temporal. Por tanto, los β -glucanos fúngicos mejoran la memoria de reconocimiento inhibiendo la activación de la microglía. Esto se consigue mediante una disminución de los niveles de la proteína del complemento C3 y citoquinas proinflamatorias como IL-6 e IL-1 β en el hipocampo (ver **Figura 7**). También se realizó varias tinciones inmunohistoquímicas del colon de los ratones tratados con los suplementos de β -glucanos utilizando el marcador CD206 para ver la cantidad de macrófagos M2 antiinflamatorios los cuales son los encargados de liberar las citoquinas antiinflamatorias (IL-10) a la circulación sistémica. Los resultados mostraron un aumento de estos en el colon y una disminución de las citoquinas proinflamatorias IL-6 y TNF- α (ver **Figura 8**) lo que sugiere que este fenómeno puede estar asociado con el estado de la microglía en el hipocampo a través del eje intestino-cerebro (Hu et al., 2022).

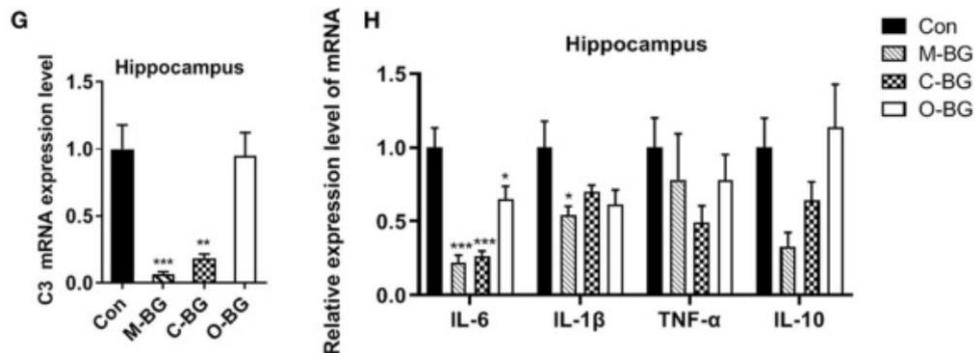


Figura 7.- Representación gráfica del nivel de expresión del ARNm de la proteína C3 (G) y del nivel de expresión relativo del ARNm de IL-6, IL-1 β , TNF- α e IL-10 (H). **Imagen modificada de Hu et al., 2022.**

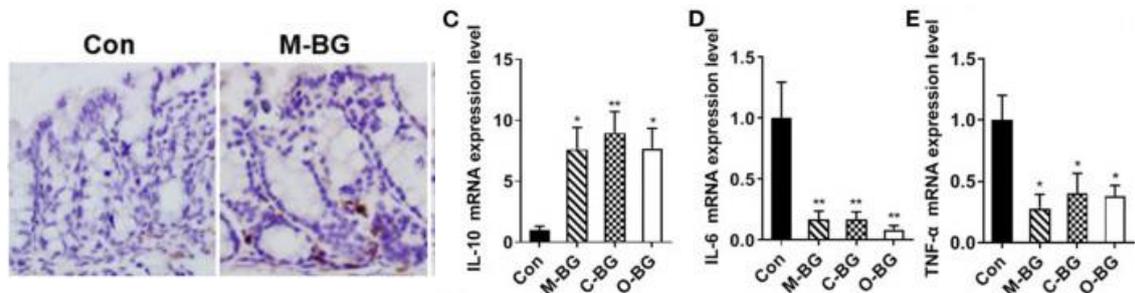


Figura 8.- A la izquierda se observan dos tinciones inmunohistoquímicas con el marcador CD206. A la derecha se observan tres gráficas que representan el nivel de expresión del ARNm de IL-10 (C), IL-6 (D) y TNF- α (E). **Imagen modificada de Hu et al., 2022.**

En el estudio anterior, se realizaron todos los experimentos con ratones sanos por lo que se puede confirmar que los β -glucanos fúngicos pueden mejorar la cognición desde un estado fisiológico. Para comprobar si estos son capaces de mejorar la cognición en ratones donde esta se ha visto disminuida, anteriormente, por factores externos, se han realizado otros estudios donde se han utilizado dietas altas en grasa y parásitos del sistema nervioso central. En un estudio se ha utilizado *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) el cual es un parásito protozoario invasivo del sistema nervioso central (SNC). Al infectar a su huésped, *T. gondii* se transforma en la etapa replicativa, se propaga por todo el cuerpo y luego se convierte rápidamente en la etapa quiescente que forma quistes en los tejidos del huésped, con una acumulación particularmente alta de quistes en las neuronas del SNC, estableciendo una infección crónica de por vida. Los ratones que sufren de toxoplasmosis muestran signos de enfermedad de Alzheimer (EA) debido a la alta densidad de quistes, neuroinflamación y degeneración neuronal en la corteza prefrontal. En el estudio se utilizan ratones infectados con la cepa Wh6 (una cepa de *T. gondii* de baja virulencia en China) para inducir un deterioro en la memoria no espacial y evaluar los efectos neuroprotectores del lentinan en este modelo. Los ratones se dividieron en cuatro grupos al azar: ratones que recibieron la solución salina tampón fosfato (PBS) por sonda oral, como grupo de control vehicular (grupo NC), ratones inyectados por vía intraperitoneal con solución de lentinan 2 semanas antes de la sonda nasogástrica de PBS (grupo NB), ratones infectados con la cepa Wh6 de *T. gondii* por sonda oral (grupo TG) y ratones inyectados con solución de lentinan intraperitonealmente 2 semanas antes de la infección por *T. gondii* (grupo TGB). Los efectos del lentinan en las funciones cognitivas relacionadas con la corteza prefrontal se evaluaron mediante pruebas de comportamiento incluido el laberinto en Y y el test de reconocimiento de nuevo objeto. Además, se utilizó microscopía electrónica de transmisión para caracterizar la ultraestructura sináptica, la tinción de Golgi-Cox para caracterizar las dendritas e inmunofluorescencia para observar neuroinflamación en la corteza prefrontal de los ratones. En los resultados se obtuvo que los déficits conductuales observados en la prueba de reconocimiento de nuevo objeto producidos por la infección con *T. gondii* Wh6 se pueden prevenir mediante el tratamiento con lentinan. También se observó una disminución significativa en la longitud total de neuritas por célula y en el número de ramas de neuritas después de la infección por *T. gondii* Wh6, mientras que la inyección de lentinan revirtió estos cambios; el lentinan fue capaz de prevenir la degeneración de neuritas y la disminución de la complejidad

neuronal en la corteza prefrontal inducida por la infección por *T. gondii* Wh6 (ver **Figura 9**) (Cui et al., 2023).

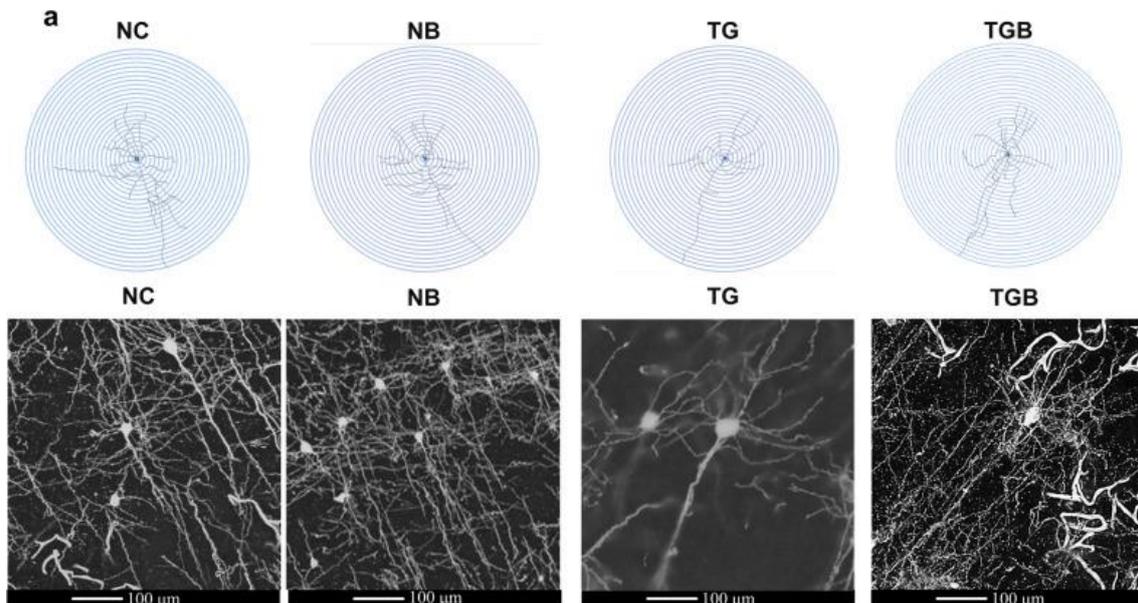


Figura 9.- Imágenes representativas de neuronas piramidales de la corteza prefrontal de los 4 grupos experimentales. **Imagen modificada de Cui et al., 2023.**

La ultraestructura y la plasticidad sináptica están fuertemente asociadas con la memoria no espacial. La infección por *T. gondii* Wh6 redujo el grosor de la proteína de densidad postsináptica, acortó la longitud de la zona activa, disminuyó la curvatura sináptica y aumentó el ancho de la hendidura sináptica. Estos cambios patogénicos en la sinapsis se atenuaron después de la administración de lentinan; los ratones que habían recibido los suplementos de lentinan exhibieron una proteína de densidad postsináptica más gruesa, zonas activas más largas, mayor curvatura sináptica y una reducción de la hendidura sináptica. Estos resultados sugieren que el lentinan podría mejorar la ultraestructura y la plasticidad sinápticas de la corteza prefrontal previniendo, así, el deterioro cognitivo asociado a la corteza prefrontal causado por la infección por *T. gondii* Wh6. Además, se observó que el lentinan suprimió la activación de la microglía y de astrocitos y restringió la expresión de citoquinas proinflamatorias en la corteza prefrontal de los ratones infectados con *T. gondii* Wh6 (Cui et al., 2023).

En los ratones alimentados con una dieta alta en grasas (*High Fat*: HF) a largo plazo se observa un aumento en la permeabilidad intestinal que permite la translocación de bacterias o lipopolisacáridos bacterianos a la circulación sanguínea induciendo inflamación sistémica. Además, la alteración de la microbiota intestinal induce la

síntesis de citoquinas que pueden infiltrarse en el cerebro a través de la barrera hematoencefálica y actuar sobre la microglía provocando su activación para inducir la producción local de citoquinas proinflamatorias, lo que desencadena neuroinflamación y pérdida sináptica causando deterioro cognitivo (Shi et al., 2020).

En un estudio se diseñaron dos experimentos con suplementos de lentinan para examinar los efectos agudos a corto plazo sobre la microbiota intestinal y los efectos crónicos a largo plazo sobre la cognición y el eje intestino-cerebro que este podría ejercer en ratones alimentados con una dieta HF. Los grupos experimentales utilizados fueron: grupo control con dieta control (grupo LC), grupo experimental con dieta alta en grasas (grupo HF) y grupo experimental con dieta HF más suplementos de lentinan (grupo HFL). Para el experimento a corto plazo, los ratones recibieron las dietas durante siete días y para el experimento a largo plazo, recibieron las dietas durante quince semanas. Los resultados del experimento a corto plazo indican que la suplementación con el lentinan atenúa la disbiosis microbiana con respecto a la diversidad y composición que aparece en la etapa temprana de la alimentación con HF, antes de la aparición de un aumento de peso significativo y obesidad. Además, se observó una composición similar de la microbiota intestinal después de la suplementación a largo plazo del lentinan. En el experimento a largo plazo, se evaluaron los efectos de la suplementación dietética del lentinan mediante la realización de pruebas de comportamiento, midiendo neuroinflamación y observando la ultraestructura sináptica y la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en la corteza prefrontal y el hipocampo. Además, también se evaluaron los parámetros intestinales, incluido el grosor del moco producido en el colon y la expresión de proteínas que participan en las uniones estrechas del epitelio intestinal, así como el nivel de endotoxinas séricas. Los resultados mostraron que la suplementación a largo plazo del lentinan mejoró la cognición (ver **Figura 10**), mantuvo la integridad del epitelio intestinal del colon, alivió la inflamación, la microgliosis y la neuroinflamación en los ratones alimentados con la dieta HF. Demostrando, así, que la suplementación crónica del lentinan previno los déficits cognitivos inducidos por la dieta HF mediante el eje intestino-cerebro (Pan et al., 2021). Estos dos últimos estudios confirman que los β -glucanos fúngicos también son capaces de mejorar la cognición que se ha visto disminuida, previamente, por factores externos en ratones.

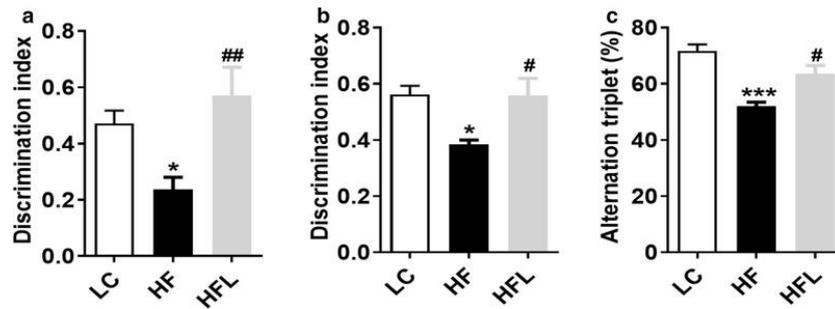


Figura 10.- Representación gráfica del índice de discriminación en la prueba de memoria de orden temporal (a), índice de discriminación en la prueba de reconocimiento de nuevo objeto (b) y proporción de alternancias correctas en la prueba del laberinto en Y. **Imagen obtenida de Pan et al., 2021.**

5.8. Relación entre microbiota y salud cerebral

Los resultados de los últimos estudios realizados sobre la relación entre la microbiota y el eje intestino-cerebro sugieren que, probablemente, la microbiota y sus metabolitos estén involucrados en la modulación de comportamientos y procesos cerebrales, incluida la capacidad de respuesta al estrés, el comportamiento emocional, la modulación del dolor y la bioquímica cerebral. Los diferentes enfoques experimentales utilizados para estudiar cómo modula la microbiota el eje intestino-cerebro son la manipulación de la microbiota intestinal con antibióticos, el trasplante microbiano fecal y los animales libres de gérmenes que no poseen microbiota intestinal fisiológica (*Germ Free*: GF). Sin embargo, el modelo GF tiene varias limitaciones ya que los animales GF nacen en condiciones asépticas debido a la extracción de la madre por cesárea y la transferencia inmediata del recién nacido a un aislador, donde se esteriliza todo el aire, los alimentos y el agua entrantes. No obstante, el ambiente intrauterino no es estéril y los metabolitos microbianos liberados por el microbioma intestinal materno pueden tener una influencia en el desarrollo del cerebro fetal. Además, los ratones GF son más delgados que los animales control, a pesar de consumir más calorías. Esto se debe a que los ratones GF no cuentan con los AGCC generados por la microbiota intestinal. Los cambios metabólicos consecuentes de la pérdida de una fuente importante de calorías para el organismo en desarrollo pueden afectar al desarrollo del cerebro y alterar la actividad de los circuitos cerebrales involucrados en el comportamiento alimentario y el metabolismo. Esto hace que exista una amplia gama de diferencias entre animales GF y animales control en la bioquímica del cerebro y del intestino, en las respuestas del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA), en el ámbito afectivo-social, en el comportamiento alimentario y en el metabolismo (Mayer et al., 2015).

La falta de microbiota intestinal fisiológica en ratones GF conduce a una mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE). Esta anomalía se debe a la reducción de la expresión de las proteínas de las uniones estrechas (occludina y claudina-5) que son las responsables de mantener la integridad de la BHE. Los ratones GF adultos, cuando se exponen a la microbiota de ratones libres de patógenos (*Pathogen Free*: PF), presentan un aumento del nivel de las proteínas de las uniones estrechas y una disminución de la permeabilidad de la BHE. La transferencia de AGCC o la transferencia fecal de ratones PF a ratones GF también ayudan a preservar la integridad de la BHE (Socąła et al., 2021). Estos hallazgos indican que los cambios observados en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica en ratones GF provocan una entrada significativamente alterada de los metabolitos microbianos intestinales al cerebro. Por lo tanto, hay que tener en cuenta que los cambios cerebrales y de comportamiento observados en los animales GF podrían estar mediados directamente por la falta de microbiota intestinal o indirectamente a través de una o varias alteraciones no relacionadas con el cerebro (Mayer et al., 2015).

El eje intestino-cerebro es una comunicación bidireccional entre el sistema nervioso central (SNC) y la microbiota. Por un lado, el sistema nervioso central (SNC) modula el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso entérico (SNE) a través de las ramas simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo (SNA) y el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA). Las influencias del SNC pueden afectar a la microbiota intestinal, indirectamente, alterando su entorno y, directamente, a través de un gran número de moléculas de señalización. El SNA se encarga de regular la motilidad regional, la secreción de ácido, la producción de bicarbonatos y moco, el mantenimiento del líquido epitelial, la permeabilidad del intestino y la respuesta inmune de la mucosa. La modulación mediada por el SNA de la secreción de moco tiene efectos importantes sobre el tamaño y la calidad de la capa mucosa intestinal, un hábitat importante para la mayor parte de la microbiota intestinal. Además de los cambios inducidos por el SNC en el entorno intestinal, las moléculas de señalización utilizadas por el huésped para la señalización neuronal y neuroendocrina, incluidas, entre otras, catecolaminas, serotonina, dinorfina, GABA y citocinas, también pueden ser liberadas en la luz intestinal por neuronas, células inmunes y células enterocromafines lo cual está modulado por el SNC (Mayer et al., 2015).

Por otro lado, la microbiota intestinal puede afectar a la función cerebral mediante la modulación de la neurotransmisión serotoninérgica, noradrenérgica, glutamatérgica, dopaminérgica y GABA-érgica ya que puede producir los neurotransmisores por sí misma o influir en su síntesis o metabolismo. Por ejemplo, la serotonina puede ser producida por *Candida*, *Escherichia*, *Enterococcus* y *Streptococcus*. La acetilcolina puede ser producida por *Lactobacillus*. El GABA puede ser producido por *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. La dopamina puede ser sintetizada por *Bacillus* y *Serratia* y la noradrenalina por *Escherichia* y *Saccharomyces*. Debido a la presencia de la BHE, es poco probable que los neurotransmisores producidos en el intestino lleguen al cerebro, con la excepción de GABA, ya que los transportadores de GABA están presentes en la BHE. Sin embargo, estos pueden influir en el cerebro indirectamente, actuando sobre el sistema nervioso entérico (SNE) (Socała et al., 2021).

La microbiota influye en la función cognitiva durante todas las etapas de la vida. Un estudio reciente en bebés con cólicos infantiles, una patología considerada un factor de riesgo para el desarrollo del síndrome del intestino irritable y trastornos de ansiedad, reveló que estos bebés presentan una menor diversidad general de la microbiota, una mayor presencia de proteobacterias y una disminución en la cantidad de bacterioides en comparación con bebés sanos. En otro estudio en hombres y mujeres sanos, se administró al azar placebo o probiótico con *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* y se observó una mejora de la depresión y de la ansiedad en las personas del grupo que habían tomado el probiótico en comparación con el grupo que había ingerido el placebo. Sin embargo, otro estudio que realizó el mismo experimento, pero con otro probiótico *Lactobacillus* diferente no pudo confirmar estos hallazgos. La discrepancia en estos resultados puede ser debido a varios factores entre los que destacan: las limitaciones en el diseño del estudio, el tamaño de la muestra, el estado de ánimo inicial de los sujetos, los instrumentos utilizados para recopilar los síntomas del estado de ánimo, la variación interindividual en términos de composición microbiana y las diferencias entre los probióticos ingeridos (Mayer et al., 2015).

6. Perspectivas futuras

El sistema inmunológico es un marco de defensa del cuerpo contra infecciones bacterianas, virales y otros invasores. La reducción de las funciones inmunológicas

relacionada con la edad se conoce como inmunosenescencia, lo que resulta en una mayor susceptibilidad a infecciones en los ancianos. Una de las principales causas de la inmunosenescencia es el declive de la función de las células T y la involución del timo. Se ha comprobado que la ingesta de β -glucano ejerce un efecto estimulante en la homeostasis inmunológica a través del receptor de β -glucano (Dectin-1) presente en el sistema inmunológico del intestino y contribuye a la prevención de enfermedades relacionadas con la edad. Este efecto se ha observado en casi todos los alimentos que contienen β -glucanos, aunque el tamaño del efecto puede variar según el tipo de β -glucano que haya en el alimento (Nakashima et al., 2018).

La microglía, al ser las células inmunes residentes del sistema nervioso central, juega un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis cerebral y contribuye al desarrollo del cerebro en condiciones fisiológicas. Sin embargo, la activación microglial excesiva puede mediar el deterioro cognitivo a través de la inducción de una pérdida progresiva de neuronas. Por lo tanto, abordar la neuroinflamación mediada por la microglía es muy prometedor como una nueva estrategia de tratamiento para reducir el daño neuronal. Los β -glucanos son capaces de disminuir la activación microglial por lo que pueden ser una vía para prevenir enfermedades relacionadas con la activación microglial excesiva (Hu et al., 2022).

Cada vez hay más pruebas de que el consumo de fibra dietética afecta a la composición de la microbiota intestinal y, en consecuencia, afecta a la salud humana, incluida la función cerebral (Hu et al., 2022). La evidencia acumulada ha demostrado que la microbiota intestinal desempeña un papel crucial en varios trastornos neurológicos. El estudio de animales libres de gérmenes y patógenos tratados con antibióticos ha revelado que la disbiosis de la microbiota intestinal afecta negativamente a la neurogénesis del hipocampo y el desarrollo cerebral a través de la activación de la microglía, lo que sugiere un papel muy importante de la microbiota intestinal en la función cognitiva (ver **Figura 4**) (Pan et al., 2021). Estos modelos de ratón que implican la presencia de una microbiota alterada se pueden utilizar de forma independiente o en combinación con otros para estudiar el impacto general de la patología crónica en el cambio del comportamiento cognitivo y poder conocer posibles tratamientos terapéuticos o posibles prevenciones para enfermedades relacionadas con la disbiosis (Gareau, 2014).

La microbiota intestinal mantiene la homeostasis intestinal del huésped y regula la inmunidad; también puede afectar a la plasticidad cerebral y a la función cognitiva a través del eje intestino-cerebro. Además, la microbiota intestinal posee enzimas que controlan las vías del metabolismo del triptófano, lo que lleva a derivados de serotonina, quinurenina o indol. Por lo tanto, al influir en la cantidad del precursor de serotonina y triptófano, la microbiota influye en la cantidad que se localiza de estos compuestos en el cerebro por lo que sería una diana terapéutica para los trastornos neurológicos que cursan con baja concentración de serotonina y triptófano en el cerebro. Además, los β -glucanos también serían posibles candidatos gracias a su capacidad para modular la microbiota y el eje intestino-cerebro (Mayer et al., 2015).

Dos estudios realizados para ver cómo afectan los β -glucanos a la microbiota han informado que la suplementación con lentinan durante 28 días consecutivos puede mejorar la disbiosis de la microbiota intestinal en ratones de edad avanzada y mejorar la resistencia a la insulina en ratas diabéticas tipo 2 con deficiencia de insulina. (Pan et al., 2021). En concreto, los β -glucanos son capaces de aumentar los niveles de *lactobacillus* y bifidobacterias dentro de la microbiota intestinal. Este aumento es más significativo a medida que aumenta la concentración de β -glucano; los β -glucanos más efectivos son los derivados de la avena. Por ello, los β -glucanos se pueden utilizar para tratar enfermedades que cursan con alteraciones de la microbiota. Debido a todas estas investigaciones, los campos de la investigación de alimentos que contienen β -glucanos ganan mucho interés ya que los alimentos son el método más seguro para tratar diversas dolencias (Jayachandran et al., 2018).

Hasta ahora se ha visto que muchos estudios han demostrado efectos positivos de los β -glucanos sobre la microbiota; sin embargo, aún no se ha dilucidado un estudio completo sobre los mecanismos moleculares exactos. Por lo tanto, las perspectivas futuras de la investigación en microbiota presentan grandes oportunidades para explorar, las cuales podrían abarcar lo siguiente:

- 1.- Revelar completamente el análisis metagenómico de la microbiota, es decir, comprender en su totalidad el estudio de los genes presentes en la comunidad microbiana.
- 2.- Investigar los cambios moleculares que ocurren en la microbiota después de la exposición al β -glucano.

3.- Justificar la necesidad de estudios de toxicidad para analizar los cambios en el metabolismo de la microbiota causados por los medicamentos.

4.- Comparar las variaciones en la cantidad y diversidad de microorganismos en las etapas tempranas y latentes de enfermedades específicas.

Al lograr todos estos objetivos de manera clara, la investigación abrirá nuevas posibilidades. Por lo tanto, se requieren estudios preclínicos adicionales para comprender los factores mecanicistas, genéticos y otros que subyacen a la interacción entre el β -glucano y la microbiota. Además, entender las implicaciones de esta interacción en la salud resultaría útil para diseñar ensayos clínicos a gran escala en el futuro (Jayachandran et al., 2018).

Por último, los estudios de modelos de ratones con enfermedad de Alzheimer (EA) y pacientes con EA han demostrado que la alteración de la diversidad microbiana intestinal produce neuroinflamación y amiloidosis. Además, la patología de los modelos de ratones con EA se puede restaurar mediante la transferencia de microbiota sana y, de manera similar, la disfunción cognitiva de los pacientes con EA se puede mejorar mediante la restauración de la microbiota intestinal. Esto indica que el tratamiento de la microbiota intestinal específica de los pacientes con EA puede aliviar los síntomas neurológicos de la EA, y el eje intestino-cerebro puede ser una nueva dirección para prevenir o retrasar el progreso de la EA. El estudio realizado consiguió resultados sólidos que respaldan que el β -glucano de levadura mejora la cognición, atenúa la neuroinflamación, restaura la composición en estado estacionario de la comunidad microbiana, cambia la composición de los metabolitos de la flora intestinal y mantiene la integridad de la barrera intestinal asociada con la EA. Esto puede estar relacionado con los metabolitos de la flora intestinal, como los AGCC y los ácidos biliares. Por lo tanto, el β -glucano de levadura que mejora los metabolitos de la flora intestinal puede ser una estrategia prometedora para tratar o incluso prevenir la EA (Zhang et al., 2023)

7. Conclusiones

Por un lado, los β -glucanos tienen la capacidad de influir en muchos procesos que ocurren en el ser humano. Las funciones que estos compuestos pueden ejercer se ven influenciadas por su estructura, solubilidad, viscosidad y peso molecular. Los β -glucanos con mayor peso molecular son menos solubles en soluciones acuosas y los que

presentan menor peso molecular son más solubles. Los β -glucanos solubles son inmunoestimuladores más potentes que los insolubles los cuales muestran poca bioactividad, mientras que sus derivados sulfatados solubles exhiben altas actividades antitumorales y/o antivirales. Por tanto, los β -glucanos deben ser seleccionados muy específicamente según la función fisiológica que se desee de ellos. Por otro lado, la microbiota puede influir en los cambios y patologías cerebrales mediante el eje intestino-cerebro por lo que podría ser una diana terapéutica interesante para tratar o paliar algunas enfermedades relacionadas con cambios cerebrales como las neuropsiquiátricas o neurodegenerativas. Los β -glucanos tienen la capacidad de modular la microbiota y mejorar la cognición tanto por sí mismos como en ratones donde se ha visto una disminución de la cognición debido a otros factores externos y son compuestos con una gran ventaja ya que se encuentran en alimentos por lo que pueden ser de gran utilidad como método de tratamiento terapéutico o preventivo para enfermedades relacionadas con la disbiosis.

8. Bibliografía

- Bashir, K. M. I., & Choi, J. S. (2017). Clinical and physiological perspectives of β -glucans: The past, present, and future. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(9). <https://doi.org/10.3390/IJMS18091906>
- Battilana, P., Ornstein, K., Minehira, K., Schwarz, J. M., Acheson, K., Schneiter, P., Burri, J., Jéquier, E., & Tappy, L. (2001). Mechanisms of action of beta-glucan in postprandial glucose metabolism in healthy men. *European Journal of Clinical Nutrition*, 55(5), 327–333. <https://doi.org/10.1038/SJ.EJCN.1601160>
- Cryan, J. F., O’riordan, K. J., Cowan, C. S. M., Sandhu, K. V., Bastiaanssen, T. F. S., Boehme, M., Codagnone, M. G., Cussotto, S., Fulling, C., Golubeva, A. V., Guzzetta, K. E., Jaggar, M., Long-Smith, C. M., Lyte, J. M., Martin, J. A., Molinero-Perez, A., Moloney, G., Morelli, E., Morillas, E., ... Dinan, T. G. (2019). The microbiota-gut-brain axis. *Physiological Reviews*, 99(4), 1877–2013. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00018.2018/ASSET/IMAGES/LARGE/Z9J0041929160006.JPEG>
- Cui, Z., Gong, Y., Luo, X., Zheng, N., Tan, S., Liu, S., Li, Y., Wang, Q., Sun, F., Hu, M., Pan, W., & Yang, X. (2023). β -Glucan alleviates goal-directed behavioral deficits in mice infected with *Toxoplasma gondii*. *Parasites & Vectors*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/S13071-023-05686-4>
- Du, B., Meenu, M., Liu, H., & Xu, B. (2019). A Concise Review on the Molecular Structure and Function Relationship of β -Glucan. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(16). <https://doi.org/10.3390/IJMS20164032>

- Folgado-Dorado, C., Caracena-De La Corte, J., Aguilera-Velázquez, J. R., Santana-Villalona, R., Rivera-Ramos, A., Carbonero-Aguilar, M. P., Talaverón, R., Bautista, J., Sarmiento Soto, M. Isolation and Purification of Fungal β -Glucan as an Immunotherapy Strategy for Glioblastoma. *J. Vis. Exp.* (In-press).
<https://doi.org/10.3791/6492>
- Gareau, M. G. (2014). Microbiota-gut-brain axis and cognitive function. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 817, 357–371. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_16/FIGURES/1
- Hu, M., Zhang, P., Wang, R., Zhou, M., Pang, N., Cui, X., Ge, X., Liu, X., Huang, X. F., & Yu, Y. (2022). Three Different Types of β -Glucans Enhance Cognition: The Role of the Gut-Brain Axis. *Frontiers in Nutrition*, 9.
<https://doi.org/10.3389/fnut.2022.848930>
- Jayachandran, M., Chen, J., Chung, S. S. M., & Xu, B. (2018). A critical review on the impacts of β -glucans on gut microbiota and human health. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 61, 101–110. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.06.010>
- Jia, X., Liu, Q., Zou, S., Xu, X., & Zhang, L. (2015). Construction of selenium nanoparticles/ β -glucan composites for enhancement of the antitumor activity. *Carbohydrate Polymers*, 117, 434–442.
<https://doi.org/10.1016/J.CARBPOL.2014.09.088>
- Kalia, N., Singh, J., & Kaur, M. (2021). The role of dectin-1 in health and disease. *Immunobiology*, 226(2), 152071. <https://doi.org/10.1016/J.IMBIO.2021.152071>
- Lopez-Siles, M., Duncan, S. H., Garcia-Gil, L. J., & Martinez-Medina, M. (2017). Faecalibacterium prausnitzii: From microbiology to diagnostics and prognostics. In *ISME Journal* (Vol. 11, Issue 4, pp. 841–852). Nature Publishing Group.
<https://doi.org/10.1038/ismej.2016.176>
- Mangiola, F., Nicoletti, A., Gasbarrini, A., & Ponziani, F. R. (2018). Gut microbiota and aging. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 22(21), 7404–7413. https://doi.org/10.26355/EURREV_201811_16280
- Mayer, E. A., Tillisch, K., & Gupta, A. (2015). Gut/brain axis and the microbiota. *The Journal of Clinical Investigation*, 125(3), 926. <https://doi.org/10.1172/JCI76304>
- Money, N. P. (2016). Are mushrooms medicinal? *Fungal Biology*, 120(4), 449–453.
<https://doi.org/10.1016/J.FUNBIO.2016.01.006>
- Nakashima, A., Yamada, K., Iwata, O., Sugimoto, R., Atsuji, K., Ogawa, T., Ishibashi-Ohgo, N., & Suzuki, K. (2018). β -Glucan in Foods and Its Physiological Functions. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 64(1), 8–17.
<https://doi.org/10.3177/JNSV.64.8>
- Osadchiy, V., Martin, C. R., & Mayer, E. A. (2019). The Gut–Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology : The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 17(2), 322.
<https://doi.org/10.1016/J.CGH.2018.10.002>

- Pan, W., Jiang, P., Zhao, J., Shi, H., Zhang, P., Yang, X., Biazik, J., Hu, M., Hua, H., Ge, X., Huang, X. F., & Yu, Y. (2021). β -Glucan from *Lentinula edodes* prevents cognitive impairments in high-fat diet-induced obese mice: involvement of colon-brain axis. *Journal of Translational Medicine*, *19*(1). <https://doi.org/10.1186/S12967-021-02724-6>
- Shi, H., Yu, Y., Lin, D., Zheng, P., Zhang, P., Hu, M., Wang, Q., Pan, W., Yang, X., Hu, T., Li, Q., Tang, R., Zhou, F., Zheng, K., & Huang, X. F. (2020). β -glucan attenuates cognitive impairment via the gut-brain axis in diet-induced obese mice. *Microbiome*, *8*(1). <https://doi.org/10.1186/S40168-020-00920-Y>
- Sidhu, M., & Van Der Poorten, D. (2017). The gut microbiome. *FOCUS 206 AFP*, *46*(4).
- Socala, K., Doboszewska, U., Szopa, A., Serefko, A., Włodarczyk, M., Zielińska, A., Poleszak, E., Fichna, J., & Wlaź, P. (2021). The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacological Research*, *172*, 105840. <https://doi.org/10.1016/J.PHRS.2021.105840>
- Theuwissen, E., & Mensink, R. P. (2008). Water-soluble dietary fibers and cardiovascular disease. *Physiology & Behavior*, *94*(2), 285–292. <https://doi.org/10.1016/J.PHYSBEH.2008.01.001>
- Wang, Q., Sheng, X., Shi, A., Hu, H., Yang, Y., Liu, L., Fei, L., & Liu, H. (2017). β -Glucans: Relationships between Modification, Conformation and Functional Activities. *Molecules: A Journal of Synthetic Chemistry and Natural Product Chemistry*, *22*(2). <https://doi.org/10.3390/MOLECULES22020257>
- Wang, W., Tan, J., Nima, L., Sang, Y., Cai, X., & Xue, H. (2022). Polysaccharides from fungi: A review on their extraction, purification, structural features, and biological activities. *Food Chemistry: X*, *15*, 100414. <https://doi.org/10.1016/J.FOCHX.2022.100414>
- Wang, X., & Zhang, L. (2009). Physicochemical properties and antitumor activities for sulfated derivatives of lentinan. *Carbohydrate Research*, *344*(16), 2209–2216. <https://doi.org/10.1016/J.CARRES.2009.04.033>
- Zhang, Q., Zhao, W., Hou, Y., Song, X., Yu, H., Tan, J., Zhou, Y., & Zhang, H. (2023). β -Glucan attenuates cognitive impairment of APP/PS1 mice via regulating intestinal flora and its metabolites. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, *29*(6), 1690. <https://doi.org/10.1111/CNS.14132>