



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Psicobiota y Enfermedad de Alzheimer **Psychobiotics and Alzheimer's disease**

Autor/es

María Barrera Sánchez

Director/es

Jorge Vicente Romero

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

2019-2020

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| Resumen | 3 |
| Abstract | 4 |
| 1. Introducción y objetivos | 6 |
| 1.1. Qué es la psicobiota | 6 |
| 1.2. Enfermedad de Alzheimer..... | 6 |
| 2. Material y métodos | 9 |
| 3. Resultados y discusión..... | 10 |
| 3.1. Eje intestino-cerebro | 10 |
| 3.1.1. Estructura anatómica y composición | 10 |
| 3.1.2. Posibles vías de comunicación | 12 |
| 3.2. Microbiota | 18 |
| 3.2.1. Tipos de bacterias clasificados como “psicobiota” | 18 |
| 3.2.2. Características de los psicobióticos | 19 |
| 3.3. Microbiota y Enfermedad de Alzheimer | 20 |
| 3.3.1. Cambios en la composición de la microbiota en la Enfermedad de Alzheimer | 20 |
| 3.3.2. Relación entre la microbiota y las placas de amiloide | 23 |
| 3.3.3. Papel de la microbiota en el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer..... | 28 |
| 3.3.4. Bacterias patógenas y Enfermedad de Alzheimer | 33 |
| 3.3.5. Modulación de la microbiota como diana terapéutica en la Enfermedad de Alzheimer | 37 |
| 4. Conclusiones | 41 |
| 5. Bibliografía | 42 |

RESUMEN

La Enfermedad de Alzheimer (EA) constituye la primera causa de demencia en las sociedades desarrolladas. Puede clasificarse en dos grupos atendiendo a su edad de inicio: de inicio temprano, con un mayor componente genético, y de inicio tardío, donde se engloban la mayoría de los casos y en cuyo desarrollo, además de cierta susceptibilidad genética, intervienen otros factores como enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 y obesidad.

Los marcadores fisiopatológicos más característicos de la enfermedad son las placas neuríticas de proteína beta amiloide ($A\beta$) y los ovillos neurofibrilares de proteína Tau hiperfosforilada, además de niveles persistentemente elevados de biomarcadores de estrés oxidativo y neuroinflamación crónica.

Puesto que en la génesis y evolución de la enfermedad un dato clave parece ser el estado proinflamatorio persistente, es en este punto donde entra en juego el potencial papel de la microbiota intestinal en la patogenia de la EA.

Dentro del conjunto de microorganismos que conforman la microbiota intestinal, un grupo de ellos, los denominados *Psicobióticos*, tienen algunas características diferenciales y son capaces de modular ciertas funciones del Sistema Nervioso Central a través del eje intestino-cerebro que establece una comunicación entre el aparato digestivo y el sistema nervioso por medio del Sistema Nervioso Entérico y el nervio vago. Entre las funciones atribuidas a los Psicobióticos está la producción de neurotransmisores; la síntesis de ácidos grasos de cadena corta, que están implicados en la modulación epigenética; la modulación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, a través de la regulación del cortisol; la regulación de la inflamación y el sistema inmune, deteriorados ambos por la translocación bacteriana y la disrupción de la barrera intestinal, y por último la regulación de la producción de minerales.

Específicamente, en la flora intestinal de pacientes con EA se observa un aumento de bacterias proinflamatorias y una disminución de antiinflamatorias. Además de los efectos sobre la inflamación, las bacterias intestinales son parte activa del proceso fisiopatológico

de la enfermedad, ya que intervienen en la formación, perpetuación y expansión de las placas de amiloide y ovillos neurofibrilares.

Por lo tanto, aunque la investigación en este campo es todavía muy incipiente y se necesitan más estudios para determinar los potenciales efectos de los psicobióticos, estos podrían constituir una opción en el tratamiento y prevención de enfermedades neurodegenerativas.

Palabras clave: psicobióticos, microbiota intestinal, eje intestino-cerebro, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the leading cause of dementia in developed societies. It can be classified into two groups according to the age of onset: early onset, with a greater genetic component and late onset, where most cases are included and which development involves some factors such as cardiovascular diseases, diabetes mellitus type 2 and obesity, in addition to genetic susceptibility.

Neuritic plaques formed by amyloid beta ($A\beta$) and neurofibrillary tangles composed by hiperfosforiled Tau protein represent the most characteristic physiopathological markers of this disease, as well as persistently high levels of oxidative stress biomarkers and chronic neuroinflammation.

Within the group of microorganisms that make up the gut microbiota, some of them, the so-called Psychobiotics, show some differential characteristics and are able to modulate certain Central Nervous System's functions through the brain-gut axis, which establishes a bidirectional communication pathway between the digestive tract and the nervous system, mediated by the Enteric Nervous System and the vagal nerve. Among all the functions attributed to Psychobiotics the most remarkable ones include production of neurotransmitters; production of short chain fatty acids (SCFAs), which take part in epigenetic modulation; modulation of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis,

through cortisol regulation; inflammation and immune modulation, both mechanisms severely impaired by bacterial translocation and gut barrier disruption and finally regulation of mineral production.

The gut microbiome of patients affected by AD shows an increase in pro-inflammatory bacterial strains and decrease in anti-inflammatory strains. In addition to their role in inflammation processes, gut microorganisms also take part in the disease's physiopathological process, due to their participation in formation, maintenance and clearance of neuritic plaques and neurofibrillary tangles.

Thus, even if evidences in this field remain scarce and further studies are needed in order to clarify the potential effects of Psychobiotics, they may constitute a novel therapeutic target for neurodegenerative diseases.

Keywords: psychobiotics, gut microbiota, gut-brain-axis, neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease.

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El tracto digestivo contiene aproximadamente 10^{14} microorganismos, un número 100 veces superior al número de células del cuerpo humano ⁽¹⁾.

La *microbiota intestinal* se define como el conjunto de microorganismos comensales que residen en el tracto gastrointestinal y sus genomas ⁽²⁾.

Numerosas investigaciones establecen una estrecha relación entre la microbiota y varios procesos fisiológicos del organismo, entre los que se incluyen inmunomodulación, balance energético y activación del sistema nervioso entérico ⁽³⁾.

Es en este campo de investigación donde hace escasos 10 años, surge la psicobiótica.

1.1. ¿QUÉ ES LA PSICBIOTA?

El término “*Psicobióticos*” fue acuñado por *Dinan et al.* en 2013, quienes lo definieron como un nuevo tipo de probióticos (microbiota comensal) con potenciales aplicaciones en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas.

Los psicobióticos se relacionan con la modulación de funciones y comportamientos del sistema nervioso central (SNC), ejerciendo su acción a través del eje intestino-cerebro; un complejo sistema de vías inmunes, humorales, neuronales y metabólicas que tiene la capacidad de mejorar, no solo la función gastrointestinal, sino también la capacidad antidepresiva y ansiolítica ⁽³⁾.

La psicobiota es un campo de investigación muy reciente y sus aplicaciones necesitan ser revisadas y estudiadas, ya que la evidencia es todavía limitada. No obstante, en los últimos años ya se ha observado que los psicobióticos pueden mejorar algunas afecciones neurodegenerativas y del neurodesarrollo, entre las que se incluyen la enfermedad de Párkinson, la enfermedad de Alzheimer, el Trastorno del Espectro Autista, la ansiedad y la depresión, entre otras ⁽³⁻⁵⁾.

1.2. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo y la primera causa de disfunción cognitivo-conductual y demencia en las sociedades

desarrolladas. Si bien las causas principales que conducen al desarrollo de esta enfermedad están todavía en continuo estudio e investigación, la edad parece constituir el mayor factor de riesgo ^(6,7).

La prevalencia de la enfermedad, así como el grado de deterioro cognitivo dependen de una serie de factores como son el comienzo temprano de los síntomas, edad avanzada, bajo nivel educativo y pobres condiciones de salud ⁽⁸⁾.

El mecanismo fisiopatológico subyacente más característico en la evolución de la enfermedad es la formación de placas neuríticas de proteína beta-amiloide (A β) y ovillos neurofibrilares compuestos de proteína Tau hiperfosforilada. Además, niveles elevados de biomarcadores de estrés oxidativo y de neuroinflamación crónica en el organismo, se han asociado con varias enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso central, entre las que se encuentra la EA ^(6,7).

Atendiendo a la edad de inicio de la enfermedad, esta se puede clasificar en dos grupos: comienzo temprano (antes de los 65 años) y comienzo tardío, cuando los síntomas aparecen en edades más avanzadas ⁽⁶⁾.

La forma de inicio temprano supone aproximadamente el 1-5% de los casos y se asocia a mutaciones en los genes de la proteína precursora del amiloide (*APP*) y presenilinas 1 y 2 (*PSEN1* y *PSEN2*), con herencia autosómica dominante. Las consecuencias de estas mutaciones son el aumento de la producción total de A β y de la capacidad de agregación de A β ₄₂, así como cambios en secuencias de aminoácidos que predisponen a un aumento de las propiedades de agregación. Esta última característica parece suficiente para causar los síntomas de la EA.

La mayoría de casos de enfermedad corresponden al grupo de comienzo tardío. En estos casos, diferentes genes contribuyen a la susceptibilidad para el desarrollo de síntomas. Dichos genes codifican proteínas involucradas en el metabolismo de la *APP*, alterando el metabolismo, la respuesta inmune e inflamatoria así como vías de señalización intracelular o de metabolismo de lípidos. Además, en esta forma de la enfermedad también parecen influir otros factores no genéticos, como enfermedades cardiovasculares, daño cerebral, hipertensión arterial, diabetes tipo 2 y obesidad ⁽⁶⁾.

Tanto la forma familiar o de comienzo rápido, como la esporádica o tardía comparten un fenotipo común que reúne las siguientes características ⁽⁸⁾.

- Evidencia de estrés oxidativo descontrolado
- Sobre-regulación de las vías de señalización pro-inflamatoria
- Cambios en las vías de señalización inmunes
- Acúmulo progresivo de lesiones, que incluyen ovillos neurofibrilares y amiloide beta
- Déficits significativos en las vías de señalización sináptica
- Alteración progresiva de los patrones de expresión genética, que difieren de aquellos observados en pacientes ancianos sanos
- Deterioro cognitivo progresivo y desarrollo de demencia

El presente trabajo tiene como finalidad realizar una revisión bibliográfica de la evidencia científica publicada hasta el momento sobre el tema. Los objetivos que se plantean son los siguientes:

- Entender el funcionamiento del eje intestino-cerebro y su relación con la microbiota intestinal.
- Analizar el papel de la microbiota intestinal en la patogenia y el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer.
- Identificar las especies microbianas asociadas más frecuentemente con el desarrollo de la patología y comprender sus mecanismos de acción.
- Analizar posibles horizontes terapéuticos basados en la utilización de probióticos para el tratamiento o prevención de la enfermedad.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo constituye una revisión bibliográfica acerca del tema “Psicobiota y Enfermedad de Alzheimer”. Para su elaboración se ha consultado información de artículos científicos en revistas de divulgación, principalmente. Entre estos artículos se han seleccionado revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos y estudios de divulgación científica. También se ha consultado un tratado de Fisiología Médica.

Las bases de datos utilizadas han sido las siguientes:

- PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)
- Elsevier (<https://www.elsevier.com/>)
- Scielo (<https://scielo.org/es/>)

La búsqueda ha sido realizada en inglés y las palabras clave han sido: *psychobiotics, microbiota, microbiota strains, enteric nervous system, gut-brain-axis, neurological diseases, neurodegenerative diseases, Alzheimer’s disease, β -amyloid, Tau protein.*

Las estrategias de búsqueda han sido las siguientes:

- gut brain axis [title/abstract] AND microbiota [title/abstract] → 876 resultados
- microbiota strains [all fields] AND neurological diseases [all fields] → 22 resultados
- psychobiotics [all fields] AND neurodegenerative diseases [all fields] → 5 resultados
- microbiota [title/ abstract] AND Alzheimer’s disease [title/ abstract] → 243 resultados

La búsqueda fue acotada desde el año 2000 al presente, aunque principalmente los artículos seleccionados son los publicados desde el año 2010 (la gran mayoría de publicaciones sobre el tema son de 2015 en adelante). Para su selección se revisaron los resúmenes y la introducción, eligiendo los que más información podían aportar para estudiarlos más en profundidad. Además, se ha utilizado la bibliografía de algunos de los artículos para buscar otros relacionados con el tema, completando así la búsqueda. Si alguno de los artículos no estaba disponible en texto completo se ha procedido a su búsqueda en Alcorze, catálogo ofrecido por la Biblioteca de la Universidad de Zaragoza.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. EJE INTESTINO-CEREBRO:

La microbiota intestinal afecta a la actividad cerebral, no únicamente a través de vías nerviosas (eje intestino-cerebro neuroanatómico), sino también a través del sistema endocrino, el sistema inmune y el metabolismo.

El eje intestino-cerebro constituye una vía de comunicación bidireccional entre el sistema digestivo y el sistema nervioso central. Uno de los aspectos primordiales en la investigación del funcionamiento de dicho eje es entender esta capacidad de comunicación bidireccional entre la microbiota intestinal y el cerebro en la modulación de aspectos de la salud humana ⁽⁴⁾.

Por el momento se conocen cinco posibles vías de comunicación en el eje intestino-cerebro. Si bien el mecanismo exacto de esta comunicación no ha sido todavía explicado por completo, la evidencia disponible actualmente, procedente de estudios en animales y humanos, ha demostrado que los psicobióticos podrían jugar un papel importante en el comportamiento cerebral, así como en el desarrollo cognitivo, mediante la producción de hormonas, factores del sistema inmune y diversos metabolitos ^(4,9).

Consecuentemente, todos estos hallazgos sugieren que alterar la microbiota intestinal podría mejorar o incluso curar ciertos desórdenes cerebrales.

3.1.1. ESTRUCTURA ANATÓMICA Y COMPOSICIÓN

Las estructuras anatómicas básicas que conforman la comunicación entre el intestino y el sistema nervioso central son el sistema nervioso entérico y el nervio vago. Los actores principales de este sistema son un conjunto de neurotransmisores y moléculas neuroactivas derivadas de células del sistema digestivo, que bajo el control de la microbiota intestinal regulan la señalización del eje intestino-cerebro.

a. Sistema nervioso entérico

El sistema nervioso entérico conforma la única agrupación de neuronas fuera del sistema nervioso central y forma circuitos con actividad autónoma refleja.

Está situado en la pared del tracto gastrointestinal y en el ser humano consta aproximadamente de 100 millones de neuronas. Comúnmente se le denomina “segundo cerebro” por su tamaño, complejidad, composición y participación en la fisiopatología de múltiples trastornos neurológicos congénitos y adquiridos ⁽¹⁰⁾.

Se compone de células gliales y neuronas, con sus axones formando una red neuronal, distribuida principalmente en dos plexos ganglionados: submucoso de Meissner y mientérico de Auerbach. Incluye neuronas aferentes (sensoriales), interneuronas y neuronas eferentes (motoras), por lo que puede actuar como centro integrador de señales en ausencia del estímulo del SNC y llevar a cabo actos reflejos.

El plexo submucoso de Meissner se encuentra distribuido por todo el tubo digestivo; conforma una red continua desde el esófago hasta el esfínter anal externo. Se localiza en la submucosa y entre sus funciones está la regulación de la secreción de hormonas y enzimas. Presenta pocas neuronas y son estimuladoras.

El plexo mientérico de Auerbach se encuentra distribuido entre las capas musculares del intestino (capa circular y capa longitudinal). Su función principal es la motilidad intrínseca gastrointestinal (Figura 1) ^(10,11).

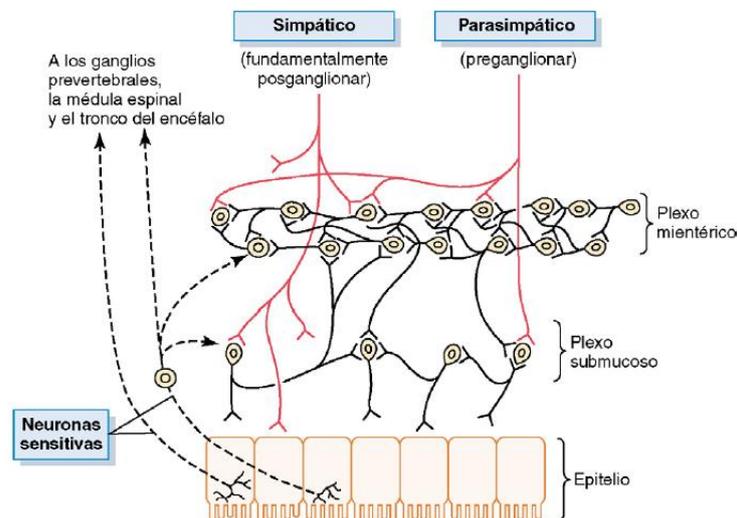


Figura 1: Estructura y composición del sistema nervioso entérico ⁽¹¹⁾.

Ambos plexos están conectados entre sí por fibras simpáticas y parasimpáticas extrínsecas. Aunque el sistema nervioso entérico completo puede funcionar por sí solo

con independencia de estas fibras extrínsecas, la estimulación de los sistemas simpático y parasimpático puede también activar o inhibir funciones gastrointestinales.

Además, en el control extrínseco de estos plexos también intervienen fibras sensitivas que se dirigen desde el epitelio luminal y la pared intestinal a los ganglios prevertebrales de la médula espinal y luego directamente a la médula y al tronco del encéfalo.

Han sido identificadas múltiples sustancias neurotransmisoras liberadas por las terminaciones nerviosas de los diversos tipos de neuronas entéricas. Algunas de ellas son la acetilcolina, noradrenalina, trifosfato de adenosina, serotonina, dopamina, sustancia P, somatostatina o el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) ⁽¹¹⁾.

b. Nervio vago

Los nervios vagos son los encargados del transporte de la práctica totalidad de fibras del sistema parasimpático craneal. Estas fibras, en el tracto digestivo, proporcionan amplia inervación al esófago, estómago, páncreas e intestino (hasta la primera mitad del intestino grueso) ⁽¹¹⁾.

En lo referente al campo de la psicobiota, estudios en animales han demostrado que el nervio vago es una importante vía de comunicación entre la actividad digestiva y la cerebral. Algunos de los ratones utilizados en los estudios fueron vagotomizados, resultando en la desaparición de efectos neuroquímicos y de comportamiento que se habían observado previamente ⁽⁴⁾.

No obstante, otros estudios han observado que estas relaciones intestino-cerebro seguían estando presentes en animales incluso después de que se les realizara una vagotomía, por lo que se propone que dicha comunicación podría ser mediada tanto por mecanismos dependientes del nervio vago, como por otros independientes del mismo ⁽⁹⁾.

3.1.2. POSIBLES VÍAS DE COMUNICACIÓN

a. Producción de neurotransmisores

Una de las principales vías de comunicación propuestas para explicar la relación intestino-cerebro es la capacidad de los microorganismos probióticos de producir varias moléculas biológicamente activas, como neurotransmisores (Figura 2) ⁽⁴⁾.

Algunas de las moléculas con funciones neuroactivas secretadas por bacterias intestinales son el ácido gamma-aminobutírico (GABA), serotonina, catecolaminas y acetilcolina ⁽¹²⁾.

| Serial No | Gut microbata | Neurotransmitter productions |
|-----------|--|------------------------------|
| 1. | <i>Lactobacillus and Bifidobacterium spp</i> | Ý-aminobutyric acid (GABA) |
| 2. | <i>Bifidobacterium Infantis, Candida, Streptococcus, Escherichia, and Enterococcus</i> | Serotonin (5-HT) |
| 3. | <i>Escherichia, Bacillus, and Saccharomyces</i> | Norepinephrine |
| 4. | <i>Bacillus and Lactobacillus spp</i> | Dopamine |
| 5. | <i>Escherichia, Bacillus, and Saccharomyces spp</i> | Noradrenaline |
| 6. | <i>Lactobacillus spp</i> | acetylcholine |

Figura 2: Microbiota productora de neurotransmisores ⁽⁴⁾.

El aumento de la concentración de neurotransmisores en el tubo digestivo, conlleva un descenso de la concentración de triptófano en plasma y desencadena una secreción de moléculas procedentes de las células intestinales hacia el SNC, pudiendo causar mejoría en ciertas enfermedades mentales ^(4,13).

Uno de los neurotransmisores con mayor implicación es el GABA. La liberación de GABA por la microbiota es posible gracias a las propiedades de algunas bacterias que contienen la enzima glutamato descarboxilasa y degradan el glutamato contenido en ciertos alimentos facilitando su transformación en GABA ⁽⁹⁾.

En cuanto a las vías de comunicación existentes para que el GABA formado en el sistema digestivo pueda alcanzar el sistema nervioso, hay discrepancia entre autores.

La mayoría postula que ni el GABA ni la serotonina pueden llegar de manera directa al sistema nervioso central, ya que no tienen capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y por tanto, lo hacen de forma indirecta a través de la acción del sistema nervioso entérico.

Sin embargo, otros estudios han demostrado la existencia de un transportador GABA en la BHE, que explicaría cómo dicho neurotransmisor podría penetrar en el sistema nervioso central y ser el efector del sistema de comunicación intestino-cerebro ⁽¹⁴⁾.

b. Ácidos grasos de cadena corta

Los ácidos grasos de cadena corta, como el acetato, propionato o butirato, son productos esenciales del metabolismo de los microorganismos intestinales. En la figura 3 se muestra la formación de ácidos grasos de cadena corta y los principales microorganismos productores de los mismos ⁽¹⁵⁾.

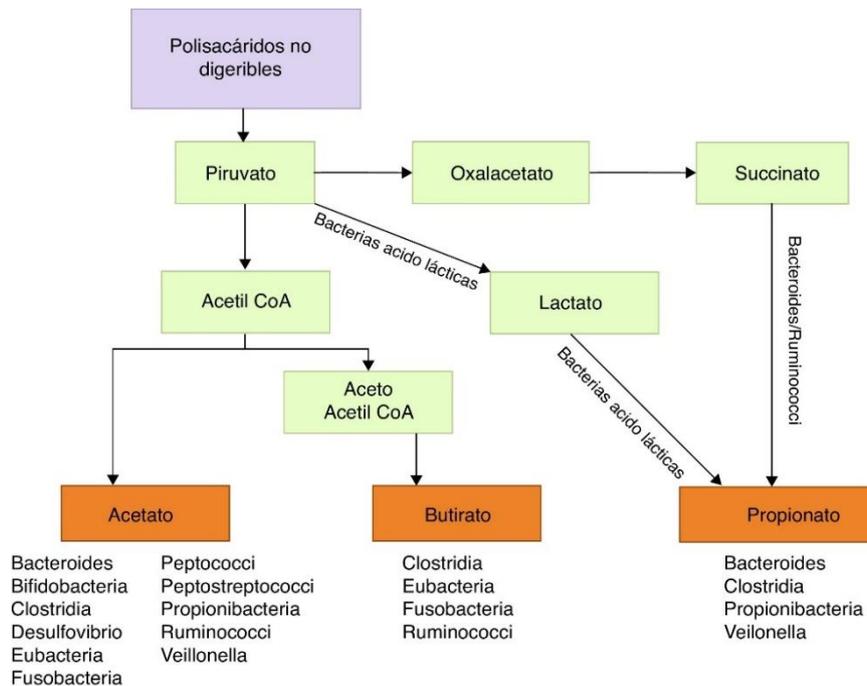


Figura 3: Formación de ácidos grasos de cadena corta y microorganismos productores ⁽¹⁵⁾.

Otro mecanismo que explica el funcionamiento de los psicobióticos en el eje intestino-cerebro es mediante estas moléculas, que podrían ejercer efectos centrales a través de dos vías diferentes.

Por un lado, mediante receptores acoplados a proteínas G; si bien estos receptores se encuentran escasamente distribuidos en el cerebro. Por otro lado, parece más probable que esta acción se ejerza mediante modulación epigenética, a través de deacetilasas de histonas ⁽⁴⁾.

Estos ácidos grasos, sí atraviesan la BHE y llegan al hipotálamo, donde entre sus funciones se encuentra la regulación de niveles de GABA, glutamato o glutamina, además de la capacidad de aumentar la expresión de péptidos anorexígenos.

Otra función que se les ha atribuido es la conservación de la integridad de la BHE ⁽¹⁴⁾.

Además, los ácidos grasos de cadena corta, se han visto implicados en el balance del sistema inmunitario hacia un estado antiinflamatorio. Concretamente el butirato, promueve la síntesis de las citoquinas antiinflamatorias IL-4 e IL-10 (producidas por monocitos CD3 activados), reduce la adherencia de los leucocitos al endotelio vascular, es causante de la apoptosis de linfocitos T e inhibe señales producidas por IFN- γ ⁽¹⁶⁾.

c. Sistema adrenal

Una tercera vía de comunicación mediante la cual los psicobióticos podrían ejercer su función en el cerebro es actuando sobre los sistemas de respuesta a estrés del organismo, que incluyen al cerebro y las glándulas adrenales. Este sistema se denomina eje hipotalámico-pituitario-adrenal, y se ve afectado negativamente en situaciones de enfermedad o estrés crónico⁽⁴⁾.

Cuando el funcionamiento de dicho eje se ve interrumpido, hay una disrupción en la producción y funciones de las hormonas relacionadas con el estrés. Este hecho, juega probablemente un papel central en el desarrollo de trastornos del humor y afecciones cognitivas.

La microbiota intestinal es un factor clave en la regulación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, mediante la reducción de la principal hormona asociada al estrés; el cortisol ⁽¹⁷⁾.

En estudios realizados en animales, se han observado comportamientos diferentes a este respecto entre ratones libres de gérmenes y aquellos con una microbiota adecuada.

Mientras que en los primeros se han observado respuestas exageradas de citoquinas inflamatorias ante situaciones estresantes, en los segundos los resultados demuestran niveles de corticosterona más bajos, mejor control del estrés, menor depresión y menor liberación de citoquinas inflamatorias ^(4,9).

Así mismo, la relación inversa también ha sido observada: pequeñas exposiciones a estrés pueden tener efecto sobre los microorganismos intestinales y la activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal ⁽¹⁴⁾.

d. Inflamación e inmunidad

Muchas de las investigaciones publicadas sobre el tema se basan en la hipótesis de que los psicobióticos actúan a nivel cerebral a través de acciones antiinflamatorias.

Estos microorganismos son capaces de regular la respuesta del organismo a la inflamación, reduciendo la producción de citoquinas proinflamatorias y estimulando la secreción de la interleucina 10 (IL-10), con función antiinflamatoria ⁽⁴⁾.

La evidencia disponible hasta el momento sugiere que una activación en exceso del sistema inmune contra elementos producidos por bacterias Gram negativas de la flora intestinal, como el lipopolisacárido (LPS), componente de la pared de estas bacterias, puede causar un aumento de la actividad inflamatoria ⁽⁹⁾.

La traslocación bacteriana también se ha establecido como posible mecanismo de activación de los sistemas inmune e inflamatorio (Figura 4) ⁽¹⁸⁾.

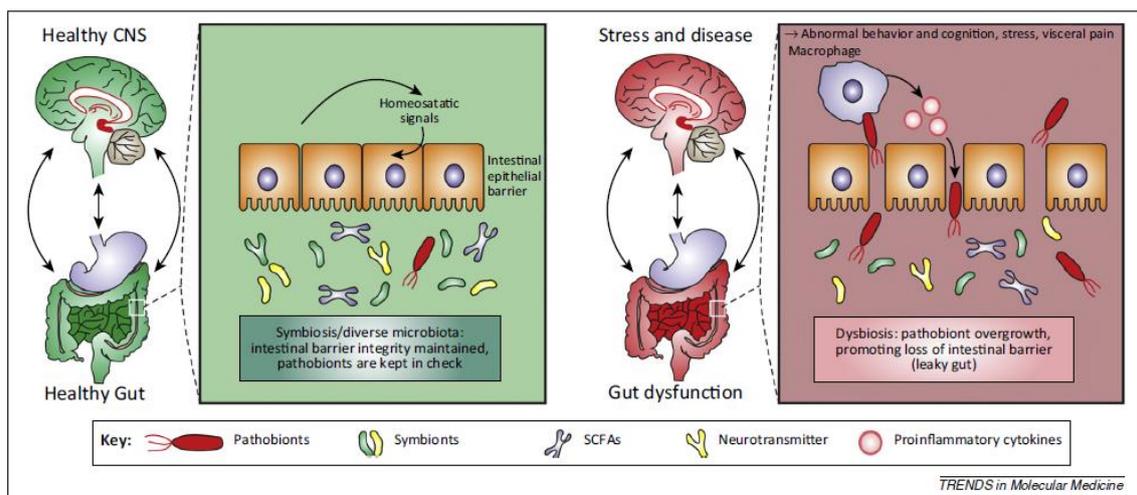


Figura 4: Comunicación del eje intestino-cerebro en situación de salud (simbiosis) y enfermedad (disbiosis) ⁽¹⁸⁾.

La exposición crónica a niveles elevados de citoquinas proinflamatorias, así como alteraciones persistentes en los sistemas de neurotransmisión se han visto íntimamente relacionadas con el desarrollo de depresión y otras afecciones neuropsiquiátricas ⁽⁹⁾.

Además, se ha establecido que las citoquinas proinflamatorias podrían actuar como mediadores de factores tanto ambientales (obesidad, estrés, déficit de sueño) como

genéticos (polimorfismos genéticos funcionales) que contribuyen al desarrollo de la depresión ^(4,9).

Por lo tanto, la mejora de la composición de la microbiota intestinal podría conducir a aumentar la integridad de la pared intestinal, y esto conllevaría una reducción de la activación inmune en respuesta a la translocación bacteriana.

Los estados inflamatorios se encuentran en muy estrecha relación con la inmunidad del organismo. Así, los efectos de la microbiota en el sistema inmune (SI) son otro mecanismo plausible de comunicación intestino-cerebral ⁽⁹⁾.

La microbiota interactúa con el SI proporcionando señales que ayudan en la maduración de células inmunitarias y en el desarrollo normal de sus funciones ⁽¹⁹⁾.

Ambas respuestas inmunitarias, la innata y la adaptativa, necesitan señales cruzadas con la microbiota para su activación.

La respuesta innata se activa a través de la estimulación de *receptores tipo Toll* (TLR) y *receptores tipo Nod* (NLR), mientras que la adaptativa lo hace mediante la secreción de péptidos antimicrobianos, mucinas e IgA. Diversos estudios demuestran que las bacterias de la microbiota participan en la supresión de la respuesta inflamatoria y en la inducción de tolerancia inmunológica a través de los TLR. Además, en ratones que carecen de microorganismos intestinales se han objetivado descensos en los niveles de IgA secretados, así como deficiencias en el desarrollo de tejidos linfoides asociados al intestino, de las placas de Peyer y de nódulos linfáticos mesentéricos ^(15,19).

e. Regulación de la producción de minerales

El conjunto de bacterias que conforma la microbiota intestinal, y más específicamente aquellas bacterias consideradas psicobióticos pueden tener efecto en los niveles tisulares de minerales involucrados en la regulación del humor, como son el magnesio y el zinc ⁽⁴⁾.

Más allá de sus efectos directos nutricionales se han descrito otras vías a través de las cuales la psicobiota estaría conectada con el cerebro: la suplementación con ciertos microorganismos (como *Bifidobacterium*) proporciona protección sistémica frente la

peroxidación lipídica y disminuye la actividad de la monoamino oxidasa cerebral, aumentando potencialmente los niveles de neurotransmisores intersinápticos ⁽⁹⁾.

Por lo tanto, y en relación con todo lo expuesto hasta el momento, puede deducirse que el déficit de una microbiota intestinal sana dará lugar al debilitamiento de la relación intestino-cerebro, desembocando en estados patológicos que afectarán a la esfera neuropsicológica, metabólica y gastrointestinal.

3.2. MICROBIOTA

La composición de la microbiota varía de persona a persona y está influenciada por múltiples factores como la dieta o la edad. La mayoría de los microorganismos residen en el tracto gastrointestinal, donde llevan a cabo diferentes funciones, entre las que se incluye la protección de la barrera intestinal, la digestión de alimentos, la extracción de nutrientes y en algunos casos la síntesis de dichos nutrientes ⁽⁹⁾.

Un desequilibrio en la flora intestinal (disbiosis), como la disminución de cepas de bacterias Gram positivas y la proliferación en exceso de Gram negativas, puede tener efectos sobre el huésped, como por ejemplo un descenso en la producción de ácidos grasos de cadena corta, daño en la pared intestinal o una susceptibilidad aumentada a patógenos intestinales ^(3,9).

Además, la disbiosis afecta a las bacterias consideradas psicobióticos, lo que conlleva a la disfunción de las vías de comunicación intestino-cerebro anteriormente explicadas, contribuyendo al desarrollo de patología.

3.2.1. TIPOS DE BACTERIAS CLASIFICADAS COMO “PSICBIOTA”

Si bien la flora intestinal del organismo está compuesta por unos 10^4 microorganismos, no todos cumplen las características para ser considerados como psicobióticos. Es importante establecer diferencias entre las diferentes cepas de probióticos cuando se busca determinar sus efectos psicotrópicos.

La mayoría de las cepas no tendrá potencial psicobiótico y la evidencia científica sugiere que las candidatas que más probablemente pueden afectar a la función cerebral son aquellas que producen sustancias neuroquímicas ⁽⁹⁾.

La siguiente tabla recoge aquellas cepas bacterianas con potencial acción sobre el sistema nervioso (Figura 5) ⁽⁴⁾.

| <i>Lactobacillus</i> spp | <i>Bifidobacterium</i> spp | Other spp |
|--------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| <i>L. acidophilus</i> | <i>B. infantis</i> , | <i>Bacillus</i> |
| <i>L. casei</i> | <i>B. longum</i> , | <i>Candid</i> |
| <i>L. rhamnosus</i> | <i>B. bifidum</i> | <i>Enterococcus</i> |
| <i>L. helveticus</i> | <i>B. lactis</i> | <i>Escherichia</i> |
| <i>L. plantarum</i> | <i>B. breve</i> | <i>Streptococcus thermophilus</i> |
| <i>L. pentosus</i> | | <i>Saccharomyces</i> spp |
| <i>L. casei Shirota</i> | | |
| <i>L. hilgardii</i> , | | |

Figura 5: Microorganismos intestinales con propiedades psicotrópicas

3.2.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PSICOBIOÉTICOS

Las funciones atribuidas a los psicobióticos son múltiples, y están relacionadas con el sistema nervioso y el sistema inmune principalmente. Las características fundamentales de estos microorganismos comensales son las siguientes ⁽⁴⁾:

1. Producción directa de neurotransmisores como el ácido amino-butírico (GABA), serotonina o norepinefrina
2. Activación directa de vías nerviosas de comunicación entre el intestino y el cerebro
3. Influencia indirecta en la producción de neurotransmisores y neuropéptidos
4. Modulación de moléculas neurotróficas, incluyendo el factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC)
5. Influencia en el estado antioxidante del organismo, tanto a nivel local como sistémico; reducción de la peroxidación lipídica
6. Mejora del estado nutricional a través del óptimo aprovechamiento de ácidos grasos omega 3, minerales y sustancias fitoquímicas
7. Limitación del sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado
8. Inhibición del crecimiento de patógenos gástricos o intestinales

9. Prevención de alteraciones inducidas por el estrés en la microbiota intestinal global
10. Reducción de la carga de toxinas urémicas y amínicas
11. Limitación de la producción de citoquinas inflamatorias
12. Protección directa de la barrera intestinal
13. Limitación de la malabsorción de carbohidratos

3.3. MICROBIOTA Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Actualmente no se dispone de un tratamiento clínico adecuado para la EA y todavía permanecen sin aclarar algunas cuestiones acerca de cómo la enfermedad se origina y se propaga por el sistema nervioso central. Los resultados de diversos estudios genómicos revelan que una proporción importante de las señales genéticas más relevantes en la EA no se localizan en las regiones codificantes, sugiriendo la existencia de otros factores como la epigenética o los factores ambientales ^(20,21).

Es en este punto donde entra en juego una potencial contribución de la microbiota intestinal en la patogenia de la EA a través de tres mecanismos de acción principales: los metabolitos y amiloides bacterianos podrían desencadenar inflamación del sistema nervioso central, el deterioro de la microbiota intestinal inhibe el proceso de autofagia y limpieza proteica y la microbiota intestinal puede producir cambios en los niveles de neurotransmisores en el cerebro a través de fibras aferentes del nervio vago ⁽²⁰⁾.

3.3.1. CAMBIOS EN LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER:

En pacientes con una flora intestinal sana, los géneros de bacterias más abundantes son *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* y *Verrucomicrobia*, en orden de frecuencia. Algunas circunstancias patológicas, como las enfermedades neurodegenerativas, ocasionan cambios en este perfil bacteriológico, pudiendo repercutir en la patogenia y desarrollo de la enfermedad ^(20,22).

Diversos estudios llevados a cabo en animales demuestran que, en ratones 5xFAD (un modelo con patología amiloide avanzada) se observaba un aumento acusado del género

Firmicutes, mientras que el género *Bacteroidetes* estaba notablemente disminuido. Lo esperable sería que los niveles de *Bacteroidetes* aumentaran a la par con los de *Firmicutes*, ya que los sistemas intestinales de estos animales son altamente inflamatorios y únicamente permiten sobrevivir a bacterias inflamatorias ^(20,23,24).

La razón por la cual el número de *Bacteroidetes* disminuía en estos ratones podría ser un aumento de los metabolitos de otras bacterias patógenas, que se incrementarían proporcionalmente en el intestino. Esta razón es solamente una hipótesis, pues todavía no está definido si las bacterias formadoras de la flora comensal podrían actuar en detrimento mutuo, disminuyendo las posibilidades de supervivencia entre distintos géneros ⁽²⁰⁾.

Otro de los factores que influye en los cambios de la microbiota intestinal es la edad. En ratones APPPS1 (un modelo con menor patología neurodegenerativa) se observó que a medida que envejecían, sus niveles de A β y proteína Tau hiperfosforilada aumentaban. Estos cambios neurodegenerativos conducían a cambios en la microbiota, que suponían un descenso de los géneros *Firmicutes*, *Verrucomicrobia*, *Proteobacteria* y *Actinobacteria*; un hecho que no se observaba en ratones del mismo modelo pero menor edad ⁽²⁰⁾.

Otros estudios llevados a cabo en moscas del género *Drosophila* detectaron que la diversidad de la microbiota estaba disminuida en aquellas con patología amiloide. Analizando el efecto que esta disminución podría tener en el curso de la EA, se encontró una intensa degeneración en los capilares cerebrales. Dicha degeneración vascular se ha puesto en relación con la disminución de la capacidad motora de *Drosophila* ^(20,25).

La patología cerebrovascular desencadena también una patología relacionada con la proteína Tau y su acumulación en el córtex, dando lugar a deterioro cognitivo.

En resumen, todos los datos disponibles apuntan a que el deterioro de la microbiota intestinal en *Drosophila* puede desencadenar inflamación y degeneración cerebrovascular.

Además de estos modelos en animales, otros estudios llevados a cabo analizando la microbiota en pacientes con EA (a través de secuenciación genómica de rRNA 16) revelaron que los filos de bacterias más abundantes eran *Firmicutes* (78%) y

Bacteroidetes (15%) y las familias más numerosas eran *Lachnospiraceae* (39%), *Ruminococcaceae* (29,6%) y *Bacteroidaceae* (9,8%)^(20,21).

Dichos estudios en humanos indican que el número de *Eubacterium rectale* y *Bacteroides fragilis* en los organismos de pacientes con amiloidosis estaban significativamente disminuidos, en comparación con el grupo control, mientras que el ratio de *Escherichia/Shigella* aumentó notablemente (Figura 6)^(20,21,26).

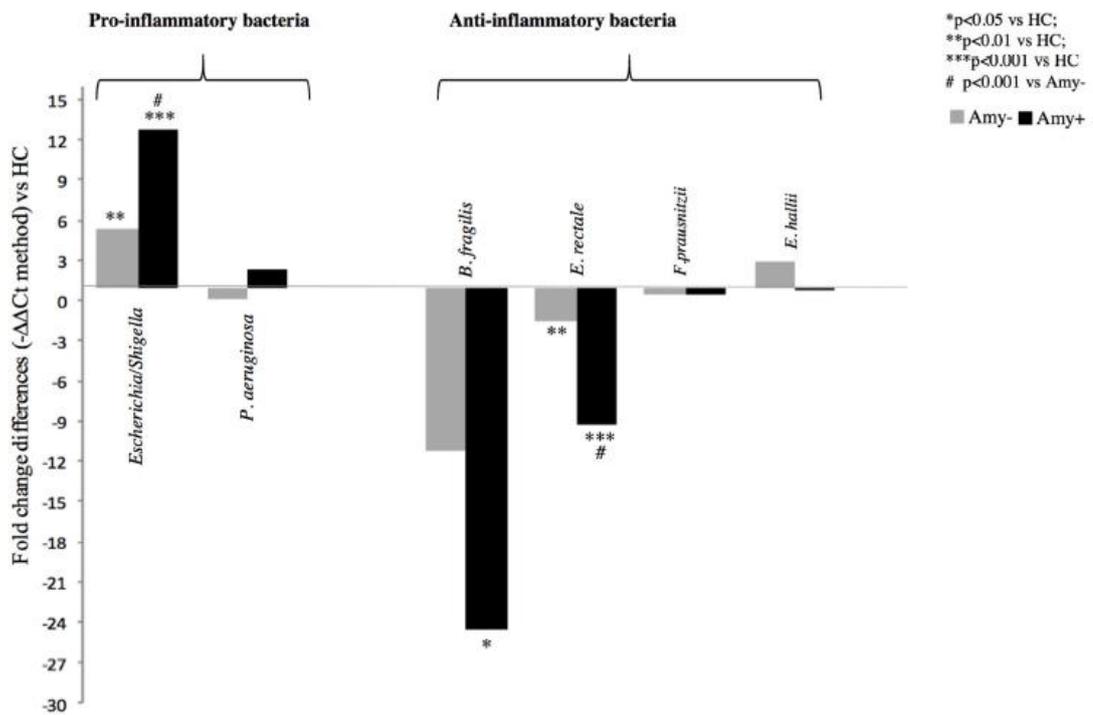
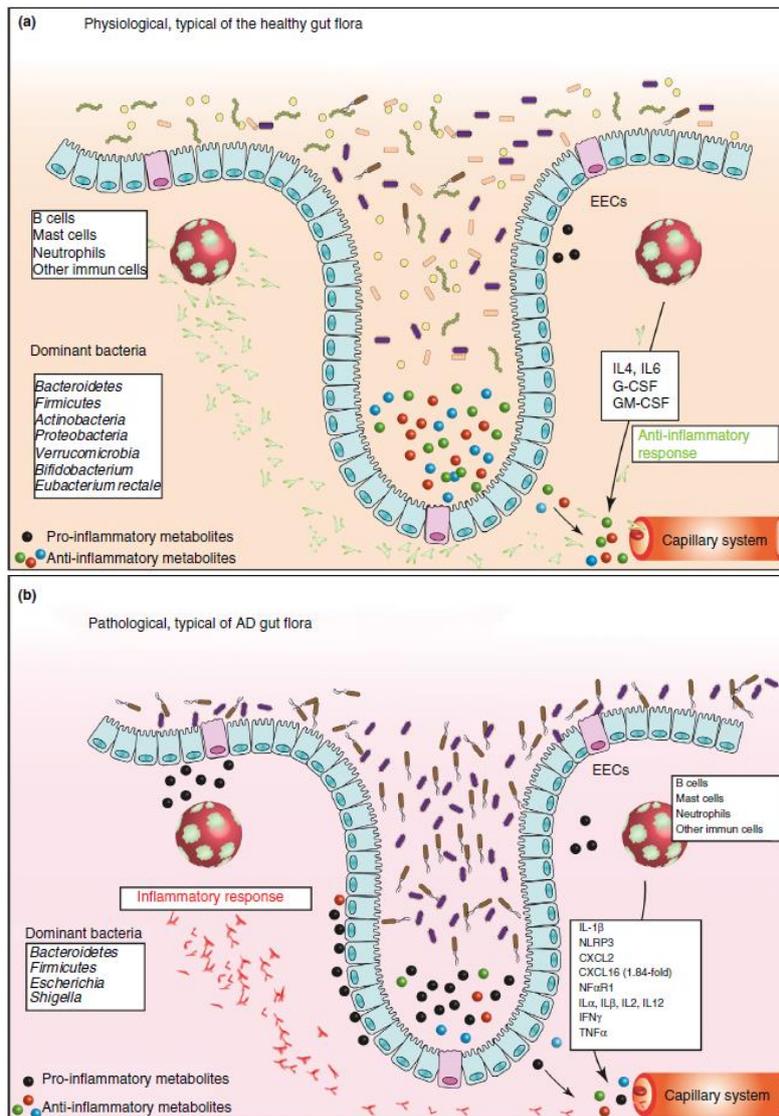


Figura 6: Diferencias entre los grupos bacterianos presentes en el intestino de pacientes clasificados como amiloide positivos (Amy +) y negativos (Amy -)⁽²⁶⁾.

En resumen, todos estos estudios refuerzan la idea de que existe una relación entre la EA y la microbiota intestinal y los hallazgos más destacables parecen ser la disminución de las especies bacterianas antiinflamatorias como *Bifidobacterium breve* y el aumento de especies proinflamatorias como *Firmicutes* y *Bacteroidetes* (Figuras 7,8), que pueden aumentar los niveles inflamatorios en plasma y por lo tanto, en el sistema nervioso central.



Figuras 7,8: Diferencias entre flora fisiológica y patológica. (a) En condiciones fisiológicas, la diversidad de la microbiota es mayor, existiendo un balance entre las bacterias proinflamatorias y antiinflamatorias. (b) En condiciones patológicas, la diversidad bacteriana disminuye y aumenta el número de bacterias proinflamatorias. Como consecuencia, gran cantidad de metabolitos microbianos proinflamatorios pasan al torrente sanguíneo y aumentan la inflamación sistémica.

3.3.2. RELACIÓN ENTRE MICROBIOTA INTESTINAL Y PLACAS DE AMILOIDE

a. Formación y composición de las placas

Como se ha expuesto anteriormente, la proteína A β y la formación de placas y ovillos neurofibrilares son los principales mecanismos patógenos en la EA.

Las placas de amiloide se componen principalmente de $A\beta$, que es producto de la escisión de la proteína precursora de amiloide (APP). La APP es una proteína transmembrana involucrada en diferentes procesos biológicos, como el desarrollo neuronal o el transporte y señalización intracelular ^(6,27).

Esta proteína se procesa a través de dos vías diferentes (Figura 9): la no amiloidogénica (a través de secretasas α y γ) y la amiloidogénica (secretasas β y γ) ⁽²⁸⁾. La vía amiloidogénica da como resultado péptidos de $A\beta$ de diferentes longitudes. El más frecuente es el $A\beta_{40}$ y el menos abundante, aunque más neurotóxico el $A\beta_{42}$, que conforma el núcleo de las placas. Todos los péptidos producidos pueden agregarse formando oligómeros, protofibrillas y fibrillas, que se depositan en las placas seniles, siendo las protofibrillas las más neurotóxicas ^(6,27).

El proceso de formación del núcleo o “semilla” (fase de nucleación) es el más desfavorable termodinámicamente, por lo que no ocurre en condiciones fisiológicas. Una vez formado el núcleo, el resto de estructuras monoméricas y oligoméricas se unen en los extremos que se acabarán rompiendo y generando nuevas “semillas” para que el proceso siga expandiéndose ⁽²⁹⁾.

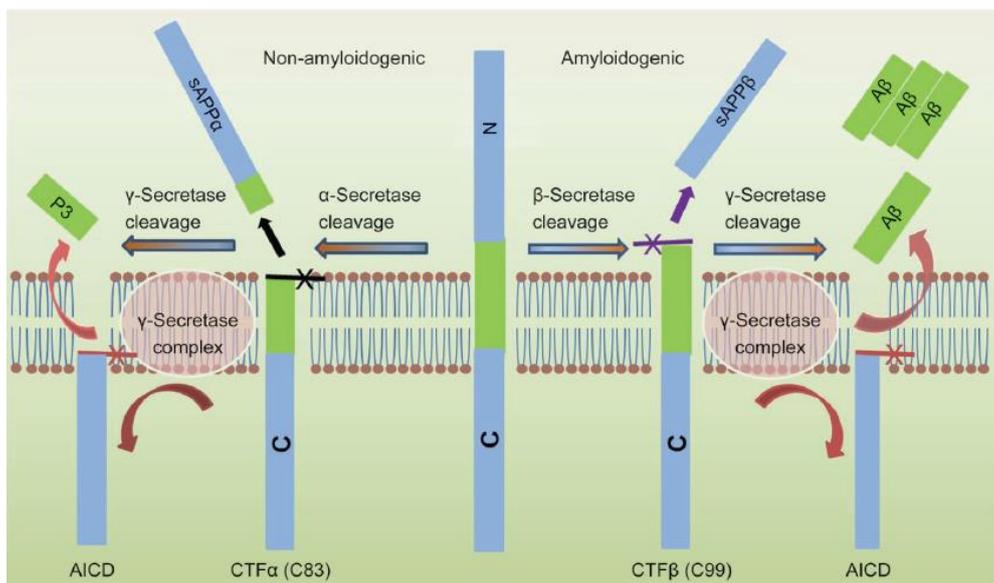


Figura 9: Vías de procesamiento de la APP en humanos. Procesamiento amiloidogénico y no amiloidogénico ⁽²⁷⁾.

En los pacientes con EA se ha observado la expresión de la APP en las neuronas del sistema nervioso entérico, un hecho que apoya la teoría de que dicho sistema también

está involucrado en la patogenia de la enfermedad ⁽⁶⁾. En modelos con ratones con elevada carga de APP se ha comprobado la acumulación de A β en las neuronas entéricas, causando un descenso en el número de neuronas y su motilidad y aumentando la vulnerabilidad a procesos inflamatorios. Ciertos datos preliminares, que todavía precisan de más estudios, apuntan a que cambios en el sistema nervioso entérico de ratones con sobreexpresión de APP se correlacionan con el desarrollo de la enfermedad ⁽³⁰⁾.

b. Expansión del amiloide

Modelos animales demuestran que la infusión cerebral de A β conduce a la formación de placas de amiloide. Además, la implantación de amiloide en una región cerebral se extiende a otras zonas conectadas neuroanatómicamente con la primera ^(6,31).

Curiosamente, la inyección intraperitoneal de A β también se traduce en acumulación de amiloide en el cerebro ⁽³²⁾.

Se han identificado tres posibles mecanismos a través de los cuales el amiloide podría expandirse en los organismos afectados de EA: a través de transporte neuronal, cruzando la barrera hematoencefálica o mediante células del sistema inmune, astrocitos y células de la microglía ⁽⁶⁾.

o Transporte neuronal:

En estudios llevados a cabo en pacientes afectados de Párkinson, se observó una acumulación de otra proteína amiloide (α -sinucleína, principal marcador de la enfermedad de Párkinson) en las neuronas del plexo mientérico en la pared intestinal. Dicho amiloide podría pasar desde la luz intestinal a las neuronas del sistema nervioso central a través de las células M intestinales y las células dendríticas situadas en las placas de Peyer ⁽⁶⁾. Una de las primeras estructuras cerebrales en las que se observaron depósitos de α -sinucleína fue el núcleo dorsal del nervio vago ⁽³³⁾.

Todos estos datos sugieren que existe una expansión de proteínas mal plegadas a través del eje intestino-cerebro. La acumulación de dichas proteínas en las neuronas lleva a la muerte neuronal y como consecuencia se produce su liberación al espacio extracelular. Además, las células vivas expulsan estas proteínas mediante exocitosis.

Todos estos factores hacen posible que otras neuronas introduzcan las proteínas mal plegadas en su interior, dando lugar a una transmisión local ⁽⁶⁾.

Las proteínas mal plegadas introducidas en el interior celular inducen cambios conformacionales en otras proteínas de la célula, que permiten al proceso expandirse a lo largo de la red neuronal por medio de las sinapsis ⁽³⁴⁾.

Estudios in vitro han demostrado la propagación de la proteína Tau mal plegada desde el exterior al interior celular, promoviendo la agregación y transferencia a otras células cercanas. El depósito intracelular de estas proteínas se ha observado en estadios tempranos de la enfermedad, y parece ser un marcador que precede a la formación de ovillos neurofibrilares y el depósito de A β extracelular ⁽³⁵⁾.

Por lo tanto, teniendo en cuenta todas estas observaciones, se debería considerar el papel potencial del transporte neuronal en la propagación del amiloide como un mecanismo muy plausible ⁽⁶⁾.

- **Transporte a través de la barrera hematoencefálica:**

En condiciones normales, el A β soluble es transportado desde el torrente sanguíneo al sistema nervioso central a través del receptor para compuestos de glicosilación avanzada (RAGE) y en la dirección contraria a través de la proteína 1 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad ⁽²⁷⁾.

En estudios post-mortem llevados a cabo en pacientes con EA se ha observado un daño notable en la barrera hematoencefálica y la consecuente acumulación cerebral de productos derivados sanguíneos. Además, estudios en pacientes vivos han demostrado un deterioro de la barrera hematoencefálica edad dependiente, siendo dicha afectación más marcada en el hipocampo (asociado con memoria y aprendizaje) ^(6,36).

- c. Aclaramiento del amiloide**

Las proteínas mal plegadas (como el A β y la proteína Tau) son los marcadores principales en las neuropatías. En condiciones fisiológicas estas no se acumulan, ya que existe un balance entre su producción y su aclaramiento ⁽²⁰⁾.

La principal vía de aclaramiento de proteínas mal plegadas es la autofagia; alteraciones en este proceso en pacientes con EA aumentaban la agregación del A β , mientras que cuando el proceso se aceleraba, la degradación de A β y proteína Tau era significativamente mayor ^(20,37).

Existe actualmente evidencia que apoya el hecho de que la microbiota intestinal es capaz de modular este mecanismo. Analizando la actividad de los proteasomas 20S y 26S se observó que la actividad de las moléculas catepsina L y proteasoma (ambos mecanismos los utilizan las células para la degradación de proteínas dañadas) aumentaba significativamente en ratones tratados con una combinación de probióticos. En estos mismos ratones también se observó una mayor expresión de los genes Beclina-1 y LC-II, ambos reguladores del proceso de autofagia ⁽³⁸⁾.

d. Ácidos grasos de cadena corta y placas de amiloide

Los microorganismos presentes en íleon y colon tienen la capacidad de producir ácidos grasos de cadena corta, a través de la fermentación de alimentos ricos en fibra y estos son capaces de cruzar la BHE ⁽²⁰⁾.

Los ácidos grasos que se han visto implicados en la patogenia de la enfermedad han sido fundamentalmente los siguientes: ácido valérico e isovalérico, ácido butírico e isobutírico, ácido propiónico, ácido acético y ácido fórmico. Estos son capaces de alterar la activación de la microglía y los astrocitos y ayudan a reducir la inflamación y los agregados de proteína Tau y A β .

El ácido butírico tiene la capacidad de normalizar la excesiva acetilación de histonas que ocurre en la microglía en la EA, a través de la inhibición de la histona-deacetilasa. Como consecuencia, se produce un aumento en las células de la microglía, llevando a un descenso en los niveles de inflamación ⁽³⁹⁾.

En cuanto a los efectos de los ácidos grasos de cadena corta en la agregación del A β , los hallazgos indican que el ácido butírico, ácido propiónico y ácido valérico inhiben la oligomerización del A β 40, de manera dosis-dependiente. La dosis más efectiva encontrada ha sido 4:1 (ácidos grasos de cadena corta: A β). El ácido valérico ha sido el que mayor efecto inhibitorio ha demostrado y parece ser el único capaz de inhibir

completamente la formación de oligómeros de A β 42. La conversión de monómeros de A β 40 en fibrillas de A β es inhibida tanto por el ácido valérico como por el butírico ⁽⁴⁰⁾.

El hecho de que estos efectos sean dosis-dependientes demuestra que una reducción del número de metabolitos secretados por bacterias anti-inflamatorias de la microbiota intestinal promovería la acumulación de A β en el cerebro ⁽²⁰⁾.

3.3.3. PAPEL DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Se han establecido cuatro mecanismos principales a través de los cuales los microorganismos intestinales podrían actuar a nivel del sistema nervioso central y modular la patogenia de la enfermedad.

a. Amiloides bacterianos

Las bacterias de la microbiota intestinal son una fuente de producción de proteínas amiloides ⁽⁶⁾. La síntesis de estas proteínas es un mecanismo que utilizan las células bacterianas para unirse entre ellas y formar “biofilms”, haciéndose así más resistentes a agresiones físicas o inmunes. El amiloide bacteriano mejor estudiado es el producido por *Escherichia coli*, denominado *curli* ⁽⁴¹⁾.

La estructura terciaria de los amiloides bacterianos es similar a la de las proteínas amiloides del sistema nervioso central, aunque ambas difieren en su estructura primaria.

Los amiloides bacterianos se han visto implicados en la disrupción de la barrera intestinal, causando la translocación de metabolitos bacterianos. Dicha disrupción ocurre por la disminución de la expresión de uniones estrechas en las células epiteliales ⁽²⁰⁾. Cruzando esta barrera intestinal dañada, los amiloides llegan al sistema nervioso central a través del torrente sanguíneo, promoviendo la agregación de A β y desencadenando una serie de respuestas inflamatorias: aumento de los niveles de TLR 2, TLR 1, TLR 4-2, CD14, factor nuclear kappa B (NF- κ B) y óxido nítrico sintetasa (iNOS). TLR 4-2 reconoce metabolitos bacterianos y desencadena la secreción de citoquinas inflamatorias por los monocitos ⁽⁴¹⁾.

En un estudio pionero llevado a cabo con ratas expuestas a *E. coli*, productor de *curli*, se observó un aumento en el depósito de α -sinucleína tanto a nivel intestinal como a nivel

cerebral, así como en el número de astrocitos y células de la microglía a expensas de neuronas ⁽⁴²⁾. Además, en los cerebros de estas ratas se ha documentado un aumento en la expresión de TLR -2, IL-6 y TNF- α , todos ellos factores proinflamatorios (Figura 10) ⁽⁶⁾.

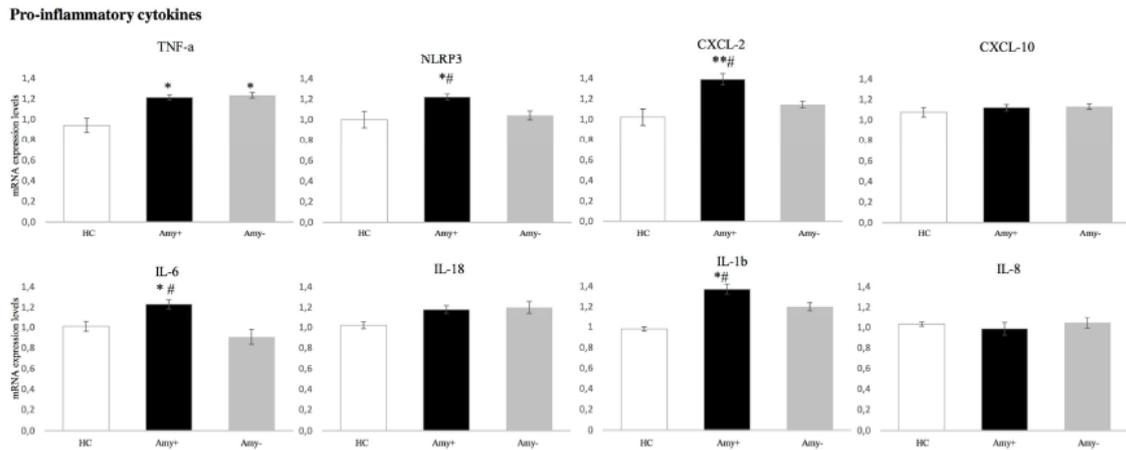


Figura 10: Niveles de expresión de citoquinas proinflamatorias en sangre. Diferencias entre pacientes amiloide positivo (Amy +) y negativo (Amy -) ⁽²⁶⁾.

En resumen, a través de mimetismo molecular los amiloides bacterianos actúan como priones, capaces de producir agregados proteicos aberrantes causando una siembra cruzada: una proteína amiloide (*curli*, Tau, A β , α -sinucleína) causa que otra proteína del huésped adopte una estructura patológica en lámina β contribuyendo así al desarrollo de la enfermedad.

Los metabolitos secretados por las bacterias en tractos intestinales sanos mantienen la función cognitiva del organismo, mientras que los metabolitos producidos por especies bacterianas proinflamatorias, muy abundantes en la EA, aumentan significativamente la inflamación del sistema nervioso central ⁽²⁰⁾.

Todos estos datos parecen establecer una relación clara entre el daño en la microbiota intestinal y el desarrollo de patología a nivel cerebral. Sin embargo, la producción de amiloides bacterianos también ocurre en condiciones fisiológicas y se ha observado que en estos casos contribuye a un aclaramiento de los agregados de A β a través de la activación de células de la microglía por el receptor de células microgliales/mieloides tipo 2 (TREM 2). En estudios realizados *in vivo* se demostró que los amiloides bacterianos actúan como ligando del receptor TREM 2 y un aumento de los niveles de dicho receptor puede aumentar significativamente la degradación de A β 40 y A β 42,

mejorando el fenotipo de la EA. Niveles elevados de TREM 2 también se han relacionado con la reprogramación de las células de la microglía, para alterar su morfología y su interacción con el A β . La activación de células gliales, medida a través del número y longitud de extensiones de estas células estaba notablemente disminuida en ratones con elevada expresión de TREM 2 ⁽⁴³⁾.

Por lo tanto, los amiloides bacterianos pueden controlar la inflamación del sistema nervioso central, así como los niveles de A β a través de la regulación de la gliosis reactiva en el cerebro. El deterioro de la microbiota puede alterar los niveles de amiloides y metabolitos bacterianos en sangre, jugando un papel fundamental en el comienzo y la exacerbación de la neurodegeneración y la demencia en la EA ⁽²⁰⁾.

b. Lipopolisacáridos

Estudios experimentales en animales han demostrado que la inyección de LPS bacteriano en el cuarto ventrículo provoca que se reproduzcan varios de los fenómenos inflamatorios patológicos que tienen lugar en la EA ⁽⁴⁴⁾. Además, la inyección de LPS en la cavidad peritoneal en ratones contribuye a la elevación de A β en el hipocampo, causando deterioro cognitivo ⁽⁶⁾.

Los resultados de estudios *in vitro* apuntan a que el LPS bacteriano promueve la fibrillogénesis amiloide y tiene capacidad para inducir plegamientos patológicos en lámina β en proteínas del organismo ⁽⁴⁵⁾.

La presencia de LPS se ha detectado también en el hipocampo y el neocórtex cerebral de pacientes con EA ⁽⁶⁾. La mayoría del LPS forma agregados intracelulares en la región perinuclear, causando una reducción significativa de la salida de productos de la transcripción de ADN. El LPS también se localiza en agregados extracelulares, junto con el A β 40-42 formando placas alrededor de los vasos sanguíneos. La concentración plasmática de LPS en pacientes con EA es también significativamente más alta que en personas sanas ⁽⁴⁶⁾.

El LPS bacteriano activa los receptores TLR, expresados en células de la microglía, que reconocen patrones moleculares de agentes patógenos. A través de interacciones con las proteínas CD14 y MD-2, el LPS activa el receptor TLR 4, promoviendo una respuesta inflamatoria. La activación del receptor TLR 4 a través de CD14 también está involucrada

en la activación de A β 41⁽⁴⁷⁾. El receptor TLR 2 es activado tanto por el LPS bacteriano como por el A β y amiloides bacterianos, un hecho que apoya la existencia de mimetismo molecular entre estas partículas⁽³³⁾.

c. Inflamación intestinal y disfunción de la barrera intestinal

Los procesos inflamatorios intestinales causan una migración de células polimorfonucleares desde el torrente sanguíneo a la mucosa intestinal, pudiendo llegar incluso hasta la luz del tubo digestivo. Un indicador indirecto del proceso de inflamación intestinal es la concentración de calprotectina en heces⁽⁶⁾.

La calprotectina es una pequeña proteína heterodimérica con funciones antimicrobianas formada por las subunidades S100A8/A9, presente en el citoplasma de algunas células del organismo, fundamentalmente neutrófilos. Las proteínas S100A8 y S100A9 tienen propiedades amiloidogénicas intrínsecas: están compuestas por secuencias de aminoácidos con características amiloidogénicas y pueden formar oligómeros y fibrillas de amiloide, muy similares a los polipéptidos amiloides como el A β o la α -sinucleína⁽⁴⁸⁾.

La proteína S100A9 secretada por macrófagos y células de la microglía durante el proceso de formación de placas de amiloide induce su propia expresión en las neuronas, que a su vez activan y reclutan más células de la microglía a través de los receptores TLR 4 y RAGE. Los niveles de calprotectina se hallan significativamente aumentados en el LCR y en el tejido cerebral de los pacientes con EA, lo cual promueve su agregación y coagregación con el A β ^(6,48).

Acorde con varios estudios realizados en pacientes con EA, el nivel de calprotectina fecal se encontraba elevado en aproximadamente el 70% de los participantes y se asume que esta proteína podría translocarse desde la luz intestinal y llegar al sistema nervioso central, contribuyendo a la neuroinflamación⁽⁴⁹⁾.

Por lo tanto, estos hallazgos orientan a que la inflamación intestinal y la disbiosis, que están directamente relacionadas con la disfunción de la barrera intestinal y un aumento de su permeabilidad podrían contribuir al proceso de neurodegeneración.

La permeabilidad de la barrera intestinal está muy influenciada por las propiedades de su capa mucosa, que dependen de la composición de la microbiota ⁽⁶⁾. Niveles elevados de bacterias degradadoras de mucina, como *Akkermansia muciniphila* mejoran la función de la barrera intestinal y reducen la obesidad y la inflamación sistémica. Algunas cepas de probióticos, como *Lactobacillus plantarum* y *Bifidobacterium infantis* refuerzan la barrera intestinal mediante el aumento de la expresión de proteínas formadoras de uniones estrechas ⁽⁵⁰⁾.

Por otro lado, bacterias patógenas como algunas cepas de *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Helicobacter pylori*, *Vibrio* o *Clostridium* causan una disrupción en la integridad de la mucosa intestinal a través de cambios en las uniones estrechas. La exotoxina producida por *Bacteroides fragilis* rompe las uniones entre células de la barrera intestinal mediante la escisión de la principal molécula de adhesión: la E-cadherina ⁽⁶⁾.

Además de las alteraciones en la composición de la microbiota, el sobrecrecimiento bacteriano también determina cambios en la permeabilidad intestinal. Se ha demostrado una prevalencia aumentada de sobrecrecimiento bacteriano en pacientes con EA en comparación con la población general ⁽⁵¹⁾.

d. Neuroinflamación

Uno de los principales fenómenos patológicos de la EA es la neuroinflamación, expresada como activación de las células de la microglía, astrocitos y el sistema del complemento en los alrededores de las placas de amiloide. Esta neuroinflamación también se detecta en la sangre y el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes con EA ⁽⁶⁾.

En condiciones fisiológicas, el aclaramiento de A β es muy eficiente; en estadios tempranos de la EA, las bajas concentraciones de A β activan la microglía a través del CD14 y receptores TLR, promoviendo el proceso de fagocitosis y aclaramiento del amiloide. Cuando el proceso avanza, la oligomerización del amiloide lo hace insoluble, provocando mayor retención del mismo. Existe activación de las células de la microglía y de señales neuroinflamatorias, a través del NF- κ B, citoquinas proinflamatorias y especies reactivas del oxígeno, que intentan eliminar las placas en formación, pero los elevados niveles de inflamación conducen a la muerte neuronal ⁽⁵²⁾.

Por otro lado, existe evidencia que indica que la producción de especies reactivas de oxígeno y el estrés oxidativo actúan como vehículo para el depósito y acumulación de A β en el cerebro de pacientes con EA. El estrés oxidativo parece estar en relación con la disminución de la actividad de la α -secretasa, lo que promueve la expresión y aumento de actividad de la β y γ - secretasas, conduciendo al aumento de producción de A β ⁽⁷⁾.

En resumen, el envejecimiento y la neurodegeneración conllevan una alteración de la activación de la microglía y este hecho podría ser consecuencia de infecciones sistémicas crónicas o repetidas. En ratones, la exposición sistémica repetida a LPS inducía un aumento de citoquinas proinflamatorias y una mayor activación de la microglía. En consecuencia, la inyección de LPS en ratones previamente infectados daba como resultado una respuesta inflamatoria exagerada ⁽⁵³⁾.

3.3.4. BACTERIAS PATÓGENAS Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Las principales divisiones bacterianas que componen la flora intestinal son *Firmicutes* (51%) y *Bacteroidetes* (48%). Sin embargo, son los microorganismos que conforman el 1% restante los que tienen un efecto desproporcionalmente mayor en el desarrollo de patología y es función de la flora sana, mantener controlada la proliferación de cualquier elemento patógeno ⁽⁸⁾.

Se han identificado múltiples microorganismos patógenos involucrados en el desarrollo de la EA; sus mecanismos de patogenicidad se exponen a continuación.

a. Helicobacter pylori

La infección por *H. pylori* también ha sido asociada con el desarrollo de EA. Pacientes infectados por esta bacteria obtuvieron peores resultados en la escala Mini Mental, lo que indica un deterioro cognitivo más severo, y niveles mayores de proteína Tau en LCR ^(6,54). Además, los niveles de anticuerpos IgG frente a *H. pylori* eran mayores en el LCR y suero de pacientes con EA frente a pacientes sanos y el título de dichos anticuerpos se relacionaba con la severidad de la enfermedad. Pacientes con la infección por *H. pylori* también presentan mayores niveles de citoquinas proinflamatorias, como TNF- α , IL-1 β e IL-12 ⁽⁵⁵⁾.

Algunos de los mecanismos patogénicos propuestos para aclarar la relación entre la infección por *H. pylori* y el desarrollo de EA son: la influencia negativa de la bacteria en las vías de apoptosis neuronal mediante mecanismos de mimetismo molecular (algunos epítomos de *H. pylori* podrían inducir respuestas inmunes aberrantes), mimetismo entre *H. pylori* y algunos antígenos endoteliales, inducción de especies reactivas de oxígeno y peroxidasas lipídicas, activación y agregación plaquetaria y aumento de los niveles de homocisteína con el consecuente daño endotelial y nervioso ⁽⁵⁵⁾.

Además, otro estudio con pacientes afectados de EA encontró que un ratio proteína Tau 181/ proteína Tau total disminuido y un ratio proteína Tau/ A β 42 aumentado eran predictivos de mayor deterioro cognitivo. Precisamente en pacientes con infección por *H. pylori* se encontró que el ratio proteína Tau / A β 42 era significativamente mayor ⁽⁵⁴⁾.

Se han postulado dos hipótesis para explicar la asociación entre la infección por *H. pylori* y el desarrollo de deterioro cognitivo. Por una parte, los pacientes con demencia más avanzada son más propensos a adquirir la infección por *H. pylori* debido a una falta de higiene. Por otra parte, la infección por *H. pylori* podría amplificar la pérdida neuronal a través de lesiones isquémicas, ya que aceleraría el proceso de neuroinflamación preexistente y aumentaría las lesiones neurodegenerativas, especialmente los ovillos neurofibrilares ⁽⁵⁴⁾.

En conclusión, los pacientes con EA infectados por *H. pylori* presentan un deterioro cognitivo mayor, así como marcadores de neurodegeneración más elevados ⁽⁵⁵⁾. Por lo tanto, la erradicación de esta bacteria tendría un efecto positivo en el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, todas estas hipótesis necesitan de mayor estudio ya que existen estudios en pacientes que no las confirman ⁽⁶⁾.

b. Infecciones fúngicas del sistema nervioso central

Algunas proteínas presentes en hongos y levaduras, como el (1,3) β glucano y niveles elevados de polisacáridos fúngicos, así como infecciones crónicas por hongos podrían aumentar el riesgo de desarrollar EA. Las proteínas amiloides guardan relación con ciertas estructuras de superficie de los hongos, que podrían ayudar en su organización y facilitar la agregación de amiloide ⁽⁸⁾.

c. Virus Herpes Simple 1 (VHS1)

Este virus DNA tiene propiedades neurotróficas y neuroinvasivas y su capacidad de permanecer latente en el tejido nervioso podría contribuir al desarrollo de la EA ⁽⁸⁾.

Cuando este virus alcanza las neuronas, se produce una sobreexpresión y sobreexpresión del mRNA 146a, una molécula proinflamatoria. Curiosamente, este mRNA también se encuentra elevado en áreas anatómicas cerebrales afectas por la EA y por algunas enfermedades causadas por priones y se ha observado que contribuye a alterar la respuesta inmune del organismo ⁽⁵⁶⁾.

d. Enfermedades causadas por priones

Los priones son agentes infecciosos capaces de autorreplicarse y formar agregados moleculares aberrantes. Los agregados de A β tienen un comportamiento similar a los priones y son capaces expandir el proceso de amiloidogénesis cuando se inoculan en un organismo vivo ⁽⁸⁾.

Además, los priones actúan como receptores de A β para transmitir la neurotoxicidad a otras áreas cerebrales y cuando se administran en sangre periférica son capaces de alcanzar el sistema nervioso central. Por lo tanto, estas partículas podrían tener un papel importante en procesos de señalización, degeneración sináptica y amiloidogénesis en el desarrollo de la EA ⁽⁵⁷⁾.

e. *Clamydophila pneumoniae*

C. pneumoniae es una de las bacterias patógenas encontradas en los cerebros de pacientes con EA analizados post-mortem. Concretamente, se han hallado antígenos atípicos extracelulares de esta bacteria causante de neumonía en el neocórtex de pacientes afectos de la enfermedad, lo que sugiere su contribución al desarrollo de la misma ⁽⁶⁾.

Además, un dato curioso es que la mayoría de pacientes con EA fallecen a causa de neumonías y no como consecuencia directa de su enfermedad ⁽⁵⁸⁾.

f. Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

La infección por VIH se asocia con varias patologías neurológicas como son el complejo demencia-SIDA, la encefalopatía asociada a VIH o el deterioro cognitivo asociado a SIDA ⁽⁸⁾.

Histopatológicamente, los cerebros infectados por VIH muestran atrofia neuronal en áreas anatómicamente idénticas a las de pacientes con EA. Un metaanálisis comparativo del año 2014, muestra evidencias que indican que, los cerebros de los pacientes con patología neurocognitiva asociada a VIH y los de pacientes con EA, tienen en común una disminución de la expresión de algunos genes que implica déficits progresivos en la transmisión sináptica ⁽⁸⁾.

Por otro lado, existe la hipótesis de que los péptidos de A β 42 facilitan la adhesión y entrada del VIH en células susceptibles del sistema nervioso central. Estos datos demuestran que si enfermedades neurológicas de diversas etiologías utilizan rutas biológicas similares en su patogénesis, podrían coexistir en el mismo paciente y probablemente exacerbar su expresión y morbilidad ⁽⁵⁹⁾.

g. Citomegalovirus (CMV)

El CMV es causa de infecciones crónicas latentes y también se ha puesto en relación con el desarrollo de la EA. Múltiples análisis de suero, LCR y linfocitos criopreservados de pacientes con EA arrojaron los siguientes resultados en relación con la infección por CMV: los niveles de anticuerpos frente a este virus se correlacionaban positivamente con el número de ovillos neurofibrilares y el porcentaje de células T envejecidas era significativamente mayor en pacientes con serología positiva para CMV frente a aquellos que presentaban serología negativa. Todos estos datos se han asociado con el diagnóstico de EA ⁽⁶⁰⁾.

h. Toxoplasma

Toxoplasma es un protozoo intracelular causante de encefalitis y disfunción neurológica a través de un mecanismo de inflamación cerebral crónica. Recientemente se ha establecido una relación entre la EA y niveles aumentados de anticuerpos anti-

toxoplasma, lo que sugiere que ambas enfermedades comparten algún mecanismo patogénico ⁽⁸⁾.

i. Hepatitis

El virus de la hepatitis C (VHC) causa infección hepática crónica y también guarda relación con patología neuroinmune. Recientemente se ha establecido que existe un riesgo aumentado de desarrollar EA en pacientes con infección por VHC, especialmente en edades avanzadas ^(8,61).

j. Viroides y mRNA

Los viroides son agentes infecciosos que afectan a las plantas, compuestos por una molécula RNA monocatenaria cíclica corta (ssRNA), muy similar al RNA mensajero (mRNA). Existe fuerte evidencia a favor de la relación entre la desregulación del mRNA y la EA; se ha postulado que esta molécula podría constituir un biomarcador diagnóstico de la enfermedad. El conocimiento actual sobre los viroides y su capacidad para propagar enfermedades degenerativas podría ayudar a aclarar el mecanismo a través del cual el mRNA actúa en la EA ⁽⁸⁾.

3.3.5. MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA COMO DIANA TERAPÉUTICA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La adecuada comprensión del papel de la microbiota intestinal en la patogénesis de la EA y la estrecha relación existente entre disbiosis, aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal y disfunción neurológica, abre un abanico de potenciales intervenciones terapéuticas para modificar el curso de la enfermedad o incluso anticiparse a su desarrollo ⁽⁶⁾.

Los resultados de múltiples estudios confirman el efecto beneficioso que la suplementación con probióticos podría tener en el desarrollo de la enfermedad, ya que estos refuerzan la integridad de la barrera intestinal y protegen contra su disrupción, reducen la respuesta inflamatoria e inhiben el inicio y propagación de la neuroinflamación y neurodegeneración.

Estudios in vitro muestran que la suplementación con *Enterococcus faecium* y *Lactobacillus rhamnosus* reduce la producción de TNF- α , así como los marcadores de estrés oxidativo e induce la acción de enzimas antioxidantes en el cerebro ⁽⁶⁾.

Los géneros bacterianos más estudiados y con mayor potencial terapéutico son *Lactobacilli* y *Bifidobacteria*. En estudios clínicos con pacientes se ha demostrado que su suplementación mejoraba significativamente los resultados en el examen Mini Mental ⁽⁶⁾.

Un estudio realizado en humanos administrando una combinación de *L. casei* W56, *Lactococcus lactis* W19, *L. acidophilus* W22, *B. lactis* W52, *L. paracasei* W20, *L. plantarum* W62, *B. lactis* W51, *B. bifidum* W23 y *L. salivarius* W24 ⁽⁶²⁾ concluyó que la intervención modificaba la composición de la microbiota y el metabolismo del triptófano (Figura 11)⁽³⁾.

En otro estudio se administró una formulación de varios probióticos (SLAB51) en ratones con EA y se consiguió una reducción significativa del estrés oxidativo a través de la inducción de mecanismos dependientes de SIRT-1 (sitruilina-1 deacetilasa dependiente de NAD⁺) y reducción de la acetilación de la proteína p53 (Figura 11) ^(3,38). Además, la administración de SLAB51 en ratones durante 4 meses reducía los niveles de citoquinas proinflamatorias (IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IFN- γ y TNF- α), mientras que aumentaba los de no inflamatorias (IL-4, IL-6, G-CSF y GM-CSF) ⁽²⁰⁾. En estos ratones también se observó una mejoría de la capacidad de autofagia y aclaramiento de A β (a través del aumento de la actividad de la catepsina L y el proteasoma) ⁽³⁸⁾.

Dos estudios investigaron el efecto de la combinación de múltiples cepas; *L. acidophilus*, *L. fermentum*, *B. lactis* y *B. longum* en un modelo animal con EA. Los resultados mostraron que los niveles de *Bifidobacterium spp.* y *Lactobacillus spp.* aumentaron. También se observó una mejoría en los déficits de memoria y aprendizaje, así como una reducción del número de placas de amiloide y de los niveles de inflamación y estrés oxidativo, en comparación con el grupo control (Figura 11) ^(3,63).

Un tratamiento con leche de vaca fermentada con *L. fermentum* o *L. casei* mejoraba los niveles de memoria y aprendizaje y aumentaba el estado antioxidante. Además, los niveles de citoquinas proinflamatorias, malondialdehído (MDA) y acetilcolina estaban disminuidos en comparación con el grupo control (Figura 11) ⁽³⁾.

Akbari *et al.* realizaron un ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego, en el que concluyeron que el consumo de leche tratada con una combinación de probióticos (*L. acidophilus*, *L. casei*, *B. bifidum* y *L. fermentum*) disminuía los niveles plasmáticos de MDA y proteína C reactiva. Además, los resultados del examen Mini Mental también mejoraban tras la administración de dichos probióticos ⁽⁷⁾.

| Study model | Psychobiotics, dosage and route of administration | Duration of probiotics administration | Test | Observation summary |
|--|---|---------------------------------------|--|---|
| Subjects with AD (Mean age: 76.7 years) Male = 11 Female = 9 | Probiotic supplements: <i>L. casei</i> W56, <i>Lactococcus lactis</i> W19, <i>L. acidophilus</i> W22, <i>B. lactis</i> W52, <i>L. paracasei</i> W20, <i>L. plantarum</i> W62, <i>B. lactis</i> W51, <i>B. bifidum</i> W23 and <i>L. salivarius</i> W24. | 4 weeks | <ul style="list-style-type: none"> • Open-labeled • MMSE • CDT • Serum and feces specimens | Fecal zonulin ↓ Faecalibacterium and prausnitzii ↑ Serum kynurenine ↑ Serum tryptophan, phenylalanine and tyrosine: NA |
| Male transgenic AD mice (3xTg-AD) N = 64 | SLAB51: <i>S. thermophilus</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>L. brevis</i> 200bn bacteria/Kg/day in drinking water | 16 weeks | <ul style="list-style-type: none"> • Sirtuin-1 activity • RARβ acetylation • Redox enzyme activity • Oxyblot analysis | Brain tissue: SIRT1 activity and expression ↑ Level of acetylated p53 and total p53 ↓ Level of acetylated RARβ and total RARβ ↓ Activity of antioxidant enzymes (GST, GPx, SOD and CAT) ↓ Protein and lipid oxidation ↓ The level of Cleaved FARP, OGG1, 8-OHdG ↓ |
| Male Wistar rats receiving intrahippocampal injections of Amyloid beta (Aβ1-42) N = 12 per group | <i>L. acidophilus</i> (1688FL431-16LA02), <i>L. fermentum</i> (ME3), <i>B. lactis</i> (1195SL609-16BS01) and <i>B. longum</i> (1152SL593-16BL03) 10 ¹⁰ CFU/day in drinking water | 8 weeks | <ul style="list-style-type: none"> • MWM • Bacterial count in stool samples • Amyloid plaque detection • SOD, CAT activities and MDA level detection | Stool samples: Total Coliform count ↓ Total Bifidobacterium count ↑ Total Lactobacillus count ↑ Learning and memory ↑ Amyloid plaques ↓ Inflammation and oxidative stress ↓ MDA and SOD levels ↓ Catalase levels: NA |
| N = 12 per group Male ICR mice N = 5 per group | Fermented cow's milk containing <i>L. fermentum</i> (LAB9, LAB10) (CM-LAB9) or <i>L. casei</i> (LABPC) 10 ⁹ CFU/0.2 ml by oral gavage | 28 days | <ul style="list-style-type: none"> • MWM • Biochemical analyses • Cytokine measurement | Learning and memory behaviors ↑ Antioxidant levels (SOD, GSH, and GPx) ↑ MDA, AChE and pro-inflammatory cytokine levels ↓ |

Figura 11: Hallazgos encontrados en estudios llevados a cabo en pacientes con EA (AD en la tabla) y en modelos animales tras la administración de diferentes combinaciones de probióticos.

En resumen, los datos disponibles hasta el momento procedentes de estudios realizados en animales muestran que el uso de probióticos mejora los déficits cognitivos en el grupo tratado, en comparación con el grupo control. Este efecto parece lograrse principalmente a través de la disminución de los niveles de inflamación sistémica. Sin embargo, la evidencia sobre el tema es limitada y ciertos estudios muestran resultados no significativos de la suplementación con probióticos en pacientes que presentan EA en estadios avanzados. Por lo tanto, son necesarios más estudios que incluyan variables como la edad o la severidad de la enfermedad para lograr una mejor comprensión de la eficacia de los probióticos en el tratamiento de la EA ⁽³⁾.

Además, una de las limitaciones más importantes al trasladar los resultados de estudios realizados en animales a humanos, es la interacción específica del organismo del huésped con la microbiota. Son necesarios extensos estudios epidemiológicos en los que se tengan en cuenta las complejas interacciones de genes, microbiota, dieta o edad entre

otras. Otro dato a tener en cuenta es que la evidencia disponible se centra en la comprensión de la microbiota presente en el tubo digestivo y la cavidad oral y nasal, sin tener en cuenta otras localizaciones que también podrían influir en la patogénesis de la neuroinflamación y neurodegeneración ⁽⁶⁾.

Por último, es también importante tener en cuenta factores que pueden alterar los resultados de los estudios, como son enfermedades concomitantes en el paciente, el tipo de dieta que sigue o la toma de medicamentos.

Por lo tanto, el complejo campo de la psicobiótica necesita ser abordado desde un enfoque interdisciplinar para lograr nuevos horizontes en el tratamiento, y lo que es todavía más importante, la prevención de la EA.

4. CONCLUSIONES

- En la última década, gracias a los avances en la metagenómica y el análisis molecular, se ha ampliado notablemente el campo de conocimiento de la microbiota intestinal y su papel en la patogénesis de enfermedades neurológicas como la EA. Esta relación es la que se conoce como Psicobiótica.
- Las vías de comunicación entre el intestino y el cerebro son altamente complejas e involucran a múltiples sistemas (sistema digestivo, sistema nervioso, sistema inmune, sistema neuroendocrino) y moléculas (receptores, citoquinas, factores de necrosis tumoral).
- En estudios experimentales en animales con EA y patología amiloidea se han observado cambios en la microbiota intestinal en comparación con animales sanos. Dichos cambios conducen a la disrupción de la barrera intestinal y a un estado inflamatorio crónico permanente.
- Algunos microorganismos también se han visto involucrados en la producción y metabolismo de A β y proteína Tau, los principales marcadores patogénicos de la enfermedad.
- Todos estos hallazgos han demostrado el efecto beneficioso que la suplementación con probióticos podría tener en el desarrollo e incluso prevención de la EA. Los géneros más estudiados y con mayor potencial terapéutico son *Lactobacilli* y *Bifidobacteria*.
- Los estudios en este campo son muy recientes y todavía escasos, por lo que es necesario seguir profundizando en el tema y realizar un abordaje multidisciplinar del mismo para poder seguir aportando nuevos datos.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Dinan TG, Cryan JF. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46(1):77–89.
2. Sarkar A, Harty S, Lehto SM, Moeller AH, Dinan TG, Dunbar RIM, et al. The Microbiome in Psychology and Cognitive Neuroscience. *Trends Cogn Sci.* 2018 Jul 1;22(7):611–36.
3. Cheng LH, Liu YW, Wu CC, Wang S, Tsai YC. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *J Food Drug Anal.* 2019;27(3):632–48.
4. Misra S, Mohanty D. Psychobiotics: A new approach for treating mental illness? *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019 Apr 28;59(8):1230–6.
5. Tremlett H, Bauer K, Appel-Kresswell S, Finlay BB, Waubant E. The gut microbiome in human neurological disease: A review. *Ann Neurol.* 2017;81(3):369–82.
6. Kowalski K, Mulak A. Brain-gut-microbiota axis in Alzheimer’s disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019;25(1):48–60.
7. Akbari E, Asemi Z, Kakhaki RD, Bahmani F, Kouchaki E, Tamtaji OR, et al. Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer’s disease: A randomized, double-blind and controlled trial. *Front Aging Neurosci.* 2016;8.
8. Hill JM, Clement C, Pogue AI, Bhattacharjee S, Zhao Y, Lukiw WJ. Pathogenic microbes, the microbiome, and Alzheimer’s disease (AD). *Front Aging Neurosci.* 2014;6:1–5.
9. Romijn AR, Rucklidge JJ. Systematic review of evidence to support the theory of psychobiotics. *Nutr Rev.* 2015 Oct 1;73(10):675–93.
10. Chalazonitis A, Rao M. Enteric nervous system manifestations of neurodegenerative disease. *Brain Res.* 2018;1693(B):207–13.
11. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiología Médica.* 12ª. España E, editor. Barcelona:

Elsevier España; 2011. 775–777 p.

12. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res.* 2018;1693(B):128–33.
13. Tran N, Zhebrak M, Yacoub C, Pelletier J, Hawley D. The gut-brain relationship: Investigating the effect of multispecies probiotics on anxiety in a randomized placebo-controlled trial of healthy young adults. *J Affect Disord.* 2019 Jun 1;252:271–7.
14. Gómez-Eguílaz M, Ramón-Trapero J, Pérez-Martínez L, Blanco J. El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. *Rev Neurol.* 2019;68 (03):111–7.
15. Castillo Álvarez F, Marzo Sola M. Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la esclerosis múltiple. *Neurología.* 2017;32(3):175–84.
16. Bhargava P, Mowry E. Gut microbiome and multiple sclerosis. *Neurol Neurosci Rep.* 2014;14:492–500.
17. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: How the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013;36(5):305–12.
18. Borre Y, Yuliya E, O’Keeffe, Gerard W, Clarke G, Stanton C. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med.* 2014;20:509–18.
19. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: An integrative view. *Cell.* 2012;148(6):1258–70.
20. Bostanciklioğlu M. The role of gut microbiota in pathogenesis of Alzheimer’s disease. *J Appl Microbiol.* 2019;127(4):954–67.
21. Park JY, Choi J, Lee Y, Lee JE, Lee EH, Kwon HJ, et al. Metagenome analysis of bodily microbiota in a mouse model of Alzheimer disease using bacteria-derived membrane vesicles in blood. *Exp Neurobiol.* 2017;26(6):369–79.
22. Gerhardt S, Mohajeri MH. Changes of colonic bacterial composition in parkinson’s disease and other neurodegenerative diseases. *Nutrients.* 2018;10(6).

23. Oakley H, Cole SL, Logan S, Maus E, Shao P, Craft J, et al. Intraneuronal β -amyloid aggregates, neurodegeneration, and neuron loss in transgenic mice with five familial Alzheimer's disease mutations: Potential factors in amyloid plaque formation. *J Neurosci*. 2006;26(40):10129–40.
24. Brandscheid C, Shuck F, Reinhardt S, Schafer KH, Pietrzik CU, Grimm M, et al. Altered gut microbiome composition and tryptic activity of the 5xFAD Alzheimer's mouse model. *J Alzheimer's Dis*. 2017;56(2):775–88.
25. Wu SC, Cao ZS, Chang KM, Juang JL. Intestinal microbial dysbiosis aggravates the progression of Alzheimer's disease in *Drosophila*. *Nat Commun* [Internet]. 2017;8(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-017-00040-6>
26. Cattaneo A, Cattane N, Galluzzi S, Provasi S, Lopizzo N, Festari C, et al. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. *Neurobiol Aging*. 2017;49:60–8.
27. Chen GF, Xu TH, Yan Y, Zhou YR, Jiang Y, Melcher K, et al. Amyloid beta: Structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacol Sin*. 2017;38(9):1205–35.
28. De Strooper B. Proteases and proteolysis in alzheimer disease: A multifactorial view on the disease process. *Physiol Rev*. 2010;90(2):465–94.
29. Eisele YS. From Soluble A β to Progressive A β Aggregation: Could Prion-Like Templated Misfolding Play a Role? *Brain Pathol*. 2013;23(3):333–41.
30. Semar S, Klotz M, Letiembre M, Van Ginneken C, Braun A, Jost V, et al. Changes of the enteric nervous system in amyloid- β protein precursor transgenic mice correlate with disease progression. *J Alzheimer's Dis*. 2013;36(1):7–20.
31. Kane MD, Lipinski WJ, Callahan MJ, Bian F, Durham RA, Schwarz RD, et al. Evidence for seeding of β -amyloid by intracerebral infusion of Alzheimer brain extracts in β -amyloid precursor protein-transgenic mice. *J Neurosci*. 2000;20(10):3606–11.
32. Eisele YS, Obermüller U, Heilbronner G, Baumann F. Peripherally Applied A β -

- Containing Inoculates Induce Cerebral β -Amyloidosis. *Science* (80-). 2010;330(6006):980–2.
33. Friedland RP. Mechanisms of Molecular Mimicry Involving the Microbiota in Neurodegeneration. *J Alzheimer's Dis.* 2015;45(2):349–62.
 34. Frost B, Diamond MI. Prion-like mechanisms in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci.* 2010;11(3):155–9.
 35. Bayer TA, Wirths O. Intracellular accumulation of amyloid-beta - A predictor for synaptic dysfunction and neuron loss in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2010;2:1–10.
 36. Hahn CS, Scott DW, Xu X, Roda MA, Gregory A, Wells JM, et al. Blood-Brain Barrier Breakdown in the Aging Human Hippocampus. *Neuron.* 2014;85(2):296–302.
 37. Tarasoff-Conway JM, Carare RO, Osorio RS, Glodzik L, Fieremans E, Axel L, et al. Clearance systems in the brain—implications for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(8):457–70.
 38. Bonfili L, Cecarini V, Cuccioloni M, Angeletti M, Berardi S, Scarpona S, et al. SLAB51 Probiotic Formulation Activates SIRT1 Pathway Promoting Antioxidant and Neuroprotective Effects in an AD Mouse Model. *Mol Neurobiol.* 2018;55(10):7987–8000.
 39. Martins IJ, Fernando WMADB. High Fibre Diets and Alzheimer's Disease. *Food Nutr Sci.* 2014;05(04):410–24.
 40. Ho L, Ono K, Tsuji M, Mazzola P, Singh R, Pasinetti GM. Protective roles of intestinal microbiota derived short chain fatty acids in Alzheimer's disease-type beta-amyloid neuropathological mechanisms. *Expert Rev Neurother.* 2018;18(1):83–90.
 41. Friedland RP, Chapman MR. The role of microbial amyloid in neurodegeneration. *PLoS Pathog.* 2017;13(12):1–12.
 42. Chen SG, Stribinskis V, Rane MJ, Demuth DR, Gozal E, Roberts AM, et al. Exposure to the Functional Bacterial Amyloid Protein Curli Enhances Alpha-Synuclein Aggregation in Aged Fischer 344 Rats and *Caenorhabditis elegans*. *Sci Rep.*

- 2016;6:1–10.
43. Wu SC, Cao ZS, Chang KM, Juang JL. Intestinal microbial dysbiosis aggravates the progression of Alzheimer's disease in *Drosophila*. *Nat Commun*. 2017;8(1):1032–48.
 44. Hauss-Wegrzyniak B, Vraniak PD, Wenk GL. LPS-induced neuroinflammatory effects do not recover with time. *Neuro Rep*. 2000;11(8):1759–63.
 45. Saleem F, Bjorndahl TC, Ladner CL, Perez-Pineiro R, Ametaj BN, Wishart DS. Lipopolysaccharide induced conversion of recombinant prion protein. *Prion*. 2014;8(2):221–32.
 46. Zhao Y, Cong L, Lukiw WJ. Lipopolysaccharide (LPS) accumulates in neocortical neurons of Alzheimer's disease (AD) brain and impairs transcription in human neuronal-glia primary co-cultures. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:1–9.
 47. Fassbender K, Walter S, Kühl S, Landmann R, Ishii K, Bertsch T, et al. The LPS receptor (CD14) links innate immunity with Alzheimer's disease. *FASEB J*. 2004;18(1):203–5.
 48. Wang C, Klechikov AG, Gharibyan AL, Wärmländer SKTS, Jarvet J, Zhao L, et al. The role of pro-inflammatory S100A9 in Alzheimer's disease amyloid-neuroinflammatory cascade. *Acta Neuropathol*. 2014;127(4):507–22.
 49. Leblhuber F, Geisler S, Steiner K, Fuchs D, Schütz B. Elevated fecal calprotectin in patients with Alzheimer's dementia indicates leaky gut. *J Neural Transm*. 2015;122(9):1319–22.
 50. Alkasir R, Li J, Li X, Jin M, Zhu B. Human gut microbiota: the links with dementia development. *Protein Cell*. 2017;8(2):90–102.
 51. Fu P, Gao M, Yung KKL. Association of Intestinal Disorders with Parkinson's Disease and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(3):395–405.
 52. McIntee FL, Giannoni P, Blais S, Sommer G, Neubert TA, Rostagno A, et al. In vivo differential brain clearance and catabolism of monomeric and oligomeric

- alzheimer's $\alpha\beta$ protein. *Front Aging Neurosci.* 2016;8:1–15.
53. Püntener U, Booth SG, Perry VH, Teeling JL. Long-term impact of systemic bacterial infection on the cerebral vasculature and microglia. *J Neuroinflammation.* 2012;9:1–13.
 54. Roubaud-Baudron C, Krolak-Salmon P, Quadrio I, Mégraud F, Salles N. Impact of chronic *Helicobacter pylori* infection on Alzheimer's disease: Preliminary results. *Neurobiol Aging.* 2012;33(5):1009.e11-1009.e19.
 55. Doulberis M, Papaefthymiou A, Polyzos SA, Boziki M, Deretzi G, Giartza-Taxidou E, et al. Microbes and Alzheimer' disease: Lessons from *H. Pylori* and GUT microbiota. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(5):1845–6.
 56. Zhao Y, Bhattacharjee S, Dua P, Alexandrov PN, Lukiw WJ. microRNA-based biomarkers and the diagnosis of Alzheimer's disease (AD). *Front Neurol.* 2015;6:1–5.
 57. Prusiner SB. Biology and Genetics of Prions Causing Neurodegeneration. *Annu Rev Genet.* 2013;47(1):601–23.
 58. Choroszy-Król I, Frej-Mądrzak M, Hober M, Sarowska J, Jama-Kmieciak A. Infections caused by *Chlamydia pneumoniae*. *Adv Clin Exp Med.* 2014;23(1):123–6.
 59. Borjabad A, Volsky DJ. Common transcriptional signatures in brain tissue from patients with hiv-associated neurocognitive disorders, Alzheimer's disease, and multiple sclerosis. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2012;7(4):914–26.
 60. Lurain NS, Hanson BA, Martinson J, Leurgans SE, Landay AL, Bennett DA, et al. Virological and immunological characteristics of human cytomegalovirus infection associated with Alzheimer disease. *J Infect Dis.* 2013;208(4):564–72.
 61. Chiu W, Tsan Y, Tsai S, Wang J, Chen P. Hepatitis C viral infection and the risk of dementia. *Eur J Neurol.* 2014;21(8):1068–71.
 62. Leblhuber F, Steiner K, Schuetz B, Fuchs D, Gostner JM. Probiotic Supplementation in Patients with Alzheimer's Dementia - An Explorative Intervention Study. *Curr Alzheimer Res.* 2018;15(12):1106–13.

63. Azm SAN, Djazayeri A, Safa M, Azami K, Ahmadvand B, Sabbaghziarani F, et al. Lactobacilli and bifidobacteria ameliorate memory and learning deficits and oxidative stress in β -amyloid (1–42) injected rats. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2018;43(7):718–26.