



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**INFLUENCIA DE LA MICROBIOTA
INTESTINAL EN EL EJE INTESTINO
CEREBRO Y EN LOS PROCESOS
NEURODEGENERATIVOS:
ENFERMEDAD DE PARKINSON (EP)**

Autor: Paula Guijarro Gómez

Fecha: Julio

Tutor: Lucía Monteoliva Díaz

INDICE

1	RESUMEN	2
2	INTRODUCCION	2
3	OBJETIVOS	5
4	METODOLOGÍA	5
5	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	5
5.1	LA MICROBIOTA Y SUS FUNCIONES	5
5.2	DESARROLLO DEL CEREBRO Y SU ACTIVIDAD	8
5.3	EJE INTESTINO CEREBRO (“GUT-BRAIN AXIS”).....	8
5.3.1	NERVIO VAGO.....	8
5.3.2	EJE HIPOTALÁMICO-PITUITARIO-ADRENAL	9
5.3.3	NEUROTRANSMISORES	9
6	MICROBIOTA Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS. ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	11
6.1	ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	111
6.2	INFLUENCIA DEL INTESTINO EN LA ENFERMEDAD DE PARKISON.	12
6.3	PATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.	13
6.4	TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	177
7	CONCLUSIONES	188
8	BIBLIOGRAFIA.....	19

1 RESUMEN

Microbiota es el término asignado a la comunidad de microorganismos que habitan de forma simbiótica en un hábitat específico, como es el cuerpo humano. Esta microbiota juega un papel muy importante sobre la salud, y su alteración puede conllevar a que se desarrollen múltiples enfermedades. Estas alteraciones pueden ser desencadenadas por múltiples factores como son los ambientales, los genéticos, el uso de antibióticos o el estilo de vida. Esta microbiota intestinal presenta múltiples funciones entre las que se encuentran las metabólicas, las tróficas y las defensivas. Además se ha demostrado la implicación que tiene sobre el eje intestino-cerebro, estableciendo una comunicación bidireccional entre el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central (SNC).

Debido a las múltiples implicaciones de la microbiota intestinal, es recomendable conocer las alteraciones que puede desencadenar tanto a nivel del SNC, como sistémico, para poder así prevenir el desarrollo de ciertas patologías, como el Parkinson.

El Parkinson es una enfermedad producida por un proceso neurodegenerativo debilitante crónico que afecta al sistema nervioso central y que viene determinada por un empeoramiento gradual de las neuronas dopaminérgicas, lo que conlleva a que aparezcan síntomas motores y no motores. Numerosos estudios realizados en ratas, han permitido comprobar, que la composición de la microbiota en esta enfermedad presenta modificaciones con respecto a individuos sanos, por ejemplo se observa un incremento en el número de *Enterobacteriaceae*, *Lactobacillaceae*, *Enterococcaceae*, *Bifidobacteriaceae* y *Helicobacter pylori*, y un descenso en el número de *Bacteroidaceae*, *Clostridiaceae*, *Prevotellaceae*, *Lachnospiraceae*, *Clostridiales* y *Prevotella*, y que estas modificaciones son determinantes para el inicio, la progresión y el empeoramiento de la enfermedad y los síntomas. La patogénesis de esta enfermedad presenta su origen en el intestino y es promovida por la inflamación, lo que genera un incremento de la permeabilidad intestinal y la agregación de α -sinucleína, la cual puede difundir gracias al nervio vago desde el intestino al cerebro, donde impulsa la neuroinflamación que favorece la neurodegeneración característica. El tratamiento antiparkinsoniano empleado para la EP pretende compensar la disminución de las células dopaminérgicas y mejorar las manifestaciones motoras al recuperar la neurotransmisión dopaminérgica, siendo el fármaco más recomendado la levodopa. Sin embargo, se ha visto que la intervención terapéutica en las etapas pre-motoras intestinales mediante el uso de prebióticos, probióticos, simbióticos y ciertos alimentos puede detener o retrasar la progresión de la patología al SNC.

2 INTRODUCCION

El cuerpo humano está habitado por una amplia variedad de microorganismos comensales entre los que se encuentran las bacterias, los virus, los protozoos, las arqueas y los hongos (1)(2) que habitan de forma simbiótica entre ellos y con el huésped para obtener así un beneficio mutuo. Todos ellos forman parte de lo que se conoce como microbiota (3). Se denomina microbioma, al material genético de estas bacterias que habitan en el organismo del huésped (4). El ser humano presenta casi el mismo número de células humanas que bacterianas (5), las cuales colonizan distintas partes del cuerpo como son la piel, las cavidades de la mucosa nasal, oral, pulmonar y vaginal, pero sobretodo, el tracto gastrointestinal (3), donde alcanzan aproximadamente 10^{13} unidades de colonias por cada gramo de heces (1).

Esta microbiota comensal puede ser residente (autóctona) o transitoria (alóctona), entendiéndose por autóctona el conjunto de los microorganismos que están presentes de forma estable y durante un tiempo prolongado en el hospedador y que intervienen en las funciones fisiología de hospedador, y como microbiota alóctona los microorganismos que están presentes de forma latente o transitoria en el huésped, pudiéndose encontrar en cualquier sistema o hábitat, y que no participan normalmente en la fisiología del hospedador (6).

El avance en técnicas modernas de secuenciación del ADN ha permitido analizar poblaciones enteras de microorganismos sin tener que aislarlos y cultivarlos. La metagenómica y la metaproteómica estudian los genes microbianos y las proteínas manifestadas por la microbiota, respectivamente, lo que permite determinar su función potencial.

La microbiota comienza a desarrollarse en la fecundación, prosigue durante el embarazo y continúa evolucionando de forma paralela al desarrollo del bebé (1). Por lo que podemos decir que estos adquieren la microbiota inicial de sus madres y poco a poco se va desarrollando, siendo alrededor de los 3 años de edad cuando presentan una microbiota intestinal compleja como el de los adultos (4).

La composición de la microbiota se puede modificar debido a diferentes factores, lo que puede conllevar a que se desarrolle una situación de disbiosis, es decir que se produzca un desequilibrio de las colonias microbianas que habitan en el organismo (7). Entre los factores capaces de modificar la microbiota encontramos los ambientales, los genéticos, el estado de salud y estilo de vida de la madre, la edad gestacional, el nacimiento por cesárea, el

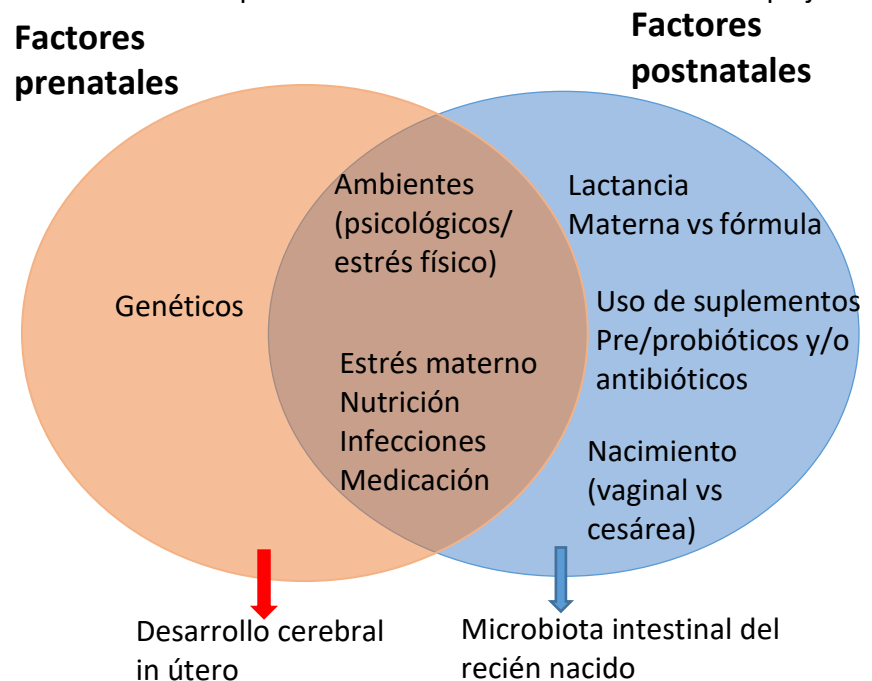


Figura 1. Factores que influyen en el desarrollo de la microbiota (11).

estrés, la ubicación geográfica, la exposición a infecciones (infantiles y maternas), el no amamantamiento, el uso de antibióticos o probióticos (1)(2)(3)(8) y una gran cantidad de afecciones, entre las que se encuentran los trastornos neurológicos, como el autismo, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, depresión y esquizofrenia (9). Es por ello por lo que se recomienda el parto vaginal, limitar la utilización de antibióticos de influencia perinatal y la lactancia materna para favorecer el desarrollo de una microbiota usual (1). (Figura 1)

En el caso de los adultos, alrededor del 85% de las bacterias intestinales pertenecen a los filos de Bacteroidetes y Firmicutes, y hay una parte minoritaria que corresponde a los filos de Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria y Verrucomicrobia(8)(10). (Figura 2)

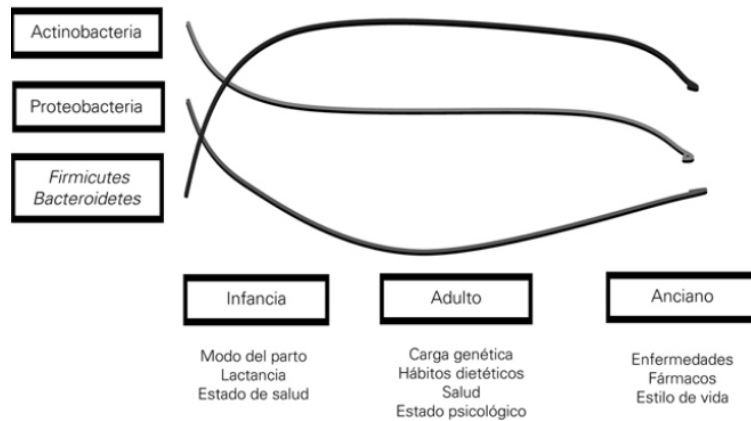


Figura 2. Evolución de la microbiota a lo largo de la vida (12)

La microbiota intestinal tiene un papel importante sobre la salud, y su alteración o disbiosis puede producir importantes consecuencias y favorecer diversas enfermedades como son los trastornos metabólicos, alérgicos y autoinmunes, enfermedades inflamatorias del intestino, cardiovasculares, diabetes tipo 2, estrés, enfermedades renales, mentales tales como los trastornos del neurodesarrollo, autismo, Alzheimer, Parkinson y esquizofrenia, o enfermedades digestivas como la obesidad (1). Hay numerosos estudios que han demostrado que las personas con obesidad presentan una microbiota intestinal con mayor relación de Firmicutes/Bacteroidetes. Esta microbiota es importante para la salud y el bienestar del huésped, interviene actuando como barrera intestinal, protegiendo contra algunos patógenos, regulando las funciones metabólicas, endocrinas e inmunes (3), promoviendo el desarrollo de microvellosidades intestinales, modificando los ácidos biliares conjugados, regenerando las células epiteliales intestinales y generando moco. También participa en la obtención de energía mediante la fermentación de la fibra de la dieta, en la generación de vitaminas (B¹² y K) y en el metabolismo y la absorción de los medicamentos. Algunas de las moléculas que genera la microbiota intestinal tienen acción inmunomoduladora, como es el caso de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), peptidoglicanos, ácidos biliares conjugados, oligonucleótidos, péptidos y proteínas, lipopolisacáridos, productos de degradación de los endocannabinoides y la colina.

Hay numerosos estudios que demuestran la influencia de la microbiota en el sistema nervioso central (SNC) a través del nervio vago, mediante la modulación del sistema inmune, el metabolismo del triptófano y el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), junto con su capacidad para sintetizar una serie de neurotransmisores y metabolitos, como pueden ser los AGCC, que son neuroactivos (3).

Para poder determinar la influencia que tiene el eje microbiota-intestino-cerebro en la enfermedad y la salud se han empleado una gran variedad de estrategias. Por ejemplo para poder justificar la implicación de la microbiota en el funcionamiento del eje HPA, se han utilizado ratones que no han estado en contacto con bacterias anteriormente, es decir ratones libres de microorganismos o "germ-free", y se ha podido observar que estos presentan variaciones de comportamiento en la ansiedad y modificaciones en la neurotransmisión monoaminérgica y en el neurodesarrollo. También se ha demostrado que presentan sesgos que son característicos del autismo, como el incremento de comportamientos repetitivos y deficiencias en cognición social y sociabilidad. Se ha observado que estos roedores presentan beneficios al suministrarles probióticos (1), que son microorganismos vivos que aportan un beneficio para la salud del huésped cuando se administran en cantidades adecuadas (13). Hay

investigaciones que afirman que las especies de *Lactobacilli*, *Bifidobacteria* y *Bacteroides fragilis*, que están presentes en los probióticos, tienen un efecto positivo sobre la depresión, los comportamientos relacionados con el autismo, la cognición y la ansiedad. Además tanto los niveles presentes en el cerebro del factor neurotrófico como el crecimiento de microorganismo intestinales pueden verse impulsados por los prebióticos y los simbióticos. Definiendo los prebióticos como productos no digeribles de los alimentos que estimulan la actividad y el crecimiento de especies bacterianas beneficiosas para el huésped (13), y los simbióticos como alimentos funcionales que han sido enriquecidos tanto con prebióticos como con probióticos (4).

3 OBJETIVOS

Hacer una revisión bibliográfica detallada que permita poner de manifiesto el estado actual del conocimiento de la relación entre la microbiota y las enfermedades neurológicas. Más concretamente los objetivos específicos que se persiguen son:

- Estudiar el conocimiento actual de la relación entre la microbiota intestinal humana y el eje intestino-cerebro
- Revisar la influencia de dicha microbiota en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, centrándonos en la enfermedad de Parkinson
- Recoger los microorganismos asociados con una mayor incidencia de padecer la enfermedad de Parkinson y la variación de su abundancia relativa.

4 METODOLOGÍA

En la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una exhaustiva revisión bibliográfica de estudios, revistas de divulgación y artículos científicos, relacionos con la microbiota y el microbioma humano, y la relación de esta con la salud y la enfermedad del hospedador, centrándonos en la enfermedad de Parkinson. Estos están disponibles en múltiples bases de datos como PubMed, Google Scholar, sciELO y Scopus (Elsevier), entre otras.

Para acotar la búsqueda, algunas de las palabras clave utilizadas han sido microbiota, microbiome, human microbiota, gut microbiota, human microbiota in neurodegenerative diseases, gut axis brain, Parkison y microbiota in Parkison.

Las fechas de búsqueda han sido entre los meses de febrero a mayo de 2020 y se seleccionaron artículos desde el año 2007 hasta la actualidad.

5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 LA MICROBIOTA Y SUS FUNCIONES

Gracias a la simbiosis que se establece entre las bacterias patógenas y no patógenas, es posible conservar la microbiota. Sin embargo, esta simbiosis se puede ver modificada por el uso de antibióticos, cambios en la dieta o la invasión de patógenos que alteran el equilibrio. Esto puede conllevar a que se desarrollen algunas enfermedades como pueden ser la diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, síndrome del intestino irritable (SII), alergias, trastornos del humor, y otras varias mediante la inflamación intestinal (10).

Diversos estudios muestran que la composición de la microbiota intestinal se encuentra influenciada por una dieta alta en carbohidratos refinados, grasas muy saturadas, bajo

contenido en fibra y alto contenido en azúcar, que podría provocar una disbiosis en la microbiota (10)(14). Las alteraciones gastrointestinales, debidas en parte a los malos hábitos alimenticios pueden llevar a que se den enfermedades inflamatorias. Hay estudios realizados en ratas diabéticas que muestran cómo se pueden producir modificaciones en su microbiota, para mejorar así su intolerancia a la glucosa y disminuir la inflamación al administrar prebióticos. También hay estudios que han confirmado que se puede mejorar la función intestinal al poner en marcha mecanismos que tratan las alteraciones neurales, como es el caso de los inhibidores selectivos de la absorción de serotonina (ISRS) (10).

Otros estudios han demostrado que la distrofia cerebral global se puede evitar mediante el ejercicio aeróbico. La distrofia puede deberse a diferentes factores como la edad, y esta es capaz de producir un incremento del volumen cerebral en el lóbulo temporal superior izquierdo y los lóbulos frontales, los cuales contribuyen a la atención, la cognición y la memoria. Los estudios muestran que la mejora en la riqueza y variedad de bacterias del *Phylum Firmicutes* puede deberse al ejercicio aeróbico. Además en las personas de 60 a 79 años de edad, dicho ejercicio contribuye a optimizar la activación funcional en el cerebro, lo cual permite un mejor manejo del estado de ánimo y del comportamiento. Las condiciones relacionadas con las enfermedades metabólicas, los trastornos neuronales y del comportamiento, la obesidad y la mala alimentación pueden ser revertidas a través del ejercicio ya que este puede producir modificaciones en los perfiles bacterianos y actuar sobre los subproductos generados por las bacterias intestinales (10)

También hay diversos estudios que demuestran que las bacterias que habitan en el intestino tiene una función esencial en el crecimiento postnatal y en la maduración y desarrollo del sistema inmunitario, el sistema nervioso y el sistema endocrino(10).

Por tanto, la microbiota intestinal puede presentar gran diversidad de funciones que pueden estructurarse en 3 grupos: tróficas, protectoras y metabólicas.

Las funciones metabólicas que presenta esta microbiota, pretenden recuperar los nutrientes y energía de los alimentos. Dicha microbiota aporta una gran variedad de rutas metabólicas y enzimas diferentes a las que presenta el huésped, y que facilitan la metabolización del moco endógeno y los residuos o sustratos no digeribles, lo que permite la síntesis de vitaminas (B₁₂, ácido pantoténico o fólico, biotina y K), AGCC o aminoácidos a partir de la urea o el amoníaco. Todos estos nutrientes serán posteriormente absorbidos, al igual que los iones (Mg⁺², Ca⁺²), gracias a las células del intestino, lo que permite la recuperación de los nutrientes y la energía de la dieta que serán una fuente importante para la diferenciación y el crecimiento bacteriano. Esto explica por qué los ratones “libres de microorganismos”, a pesar de la mayor ingesta de alimentos, presentan menos desarrollo corporal. Esta microbiota también lleva a cabo un proceso de putrefacción en las partes distales del colon mediante la metabolización anaeróbica de las proteínas y péptidos, siendo también generadora de AGCC (15)(16). Estos AGCC son utilizados por los colonocitos y las células de la microglia cerebral como nutrientes, y además contribuyen a la regulación de diversas hormonas implicadas en el apetito y favorecen el metabolismo del colesterol (10)(17). (Tabla 1)

Asimismo, la microbiota intestinal aporta funciones defensivas que permiten el denominado efecto barrera: gracias a la presencia de microbiota autóctona o alóctona, se dificulta la invasión del ecosistema del huésped por microorganismos patógenos, ya que las especies comensales dominantes construyen nichos ecológicos que impiden que las bacterias extrañas o antígenos dañinos penetren y se implanten. En condiciones normales, hay estabilidad en la microbiota gracias al equilibrio que hay entre las especies bacterianas. Además, esta dificulta también el sobrecrecimiento de bacterias cuya proliferación está restringida y que presentan

cierta patogenicidad (15)(16). Sin embargo, hay diversas circunstancias que pueden dar lugar a un estado de disbiosis, debido a la ruptura del balance ecológico, como puede ser la utilización de antibióticos, lo que permite que estas bacterias oportunista cuya proliferación estaba impedida comiencen a proliferar, como es el caso de *Clostridium difficile*, que puede genera ciertos compuestos que pueden provocar lesiones en la mucosa intestinal y alterar la barrera (16). (Tabla 1)

Este efecto barrera se produce por mecanismos de competición entre los microorganismos por los espacios ecológicos o los nutrientes, y también por la capacidad que presentan ciertas bacterias para generar metabolitos, como las bacteriocinas que inhiben o dificultan el crecimiento de otras bacterias y los ácidos grasos, entre otros (16).

Las bacterias de la microbiota intestinal también intervienen en la inducción de mecanismos de regulación y maduración del sistema inmunitario, el cual va a proteger al huésped de las agresiones de los gérmenes patógenos. En estudios realizados con animales, se ha podido observar que aquellos que han sido criados en condiciones de completa asepsia, presentan atrofia del sistema inmune sistémico (bajo nivel de inmunoglobulinas, menor tamaño de los ganglios linfáticos) y del sistema inmune de las mucosas (escasez de linfocitos de la lámina propia e intraepiteliales, folículos linfoides de pequeño tamaño). Tras establecer el contacto con la microbiota convencional, se va producir un incremento de los niveles de inmunoglobulinas y del número de linfocitos de la mucosa, los centros germinales van a aumentar el tamaño y el número, apareciendo células productoras de inmunoglobulinas en la lámina propia y en los folículos linfoides. Por ello podemos considerar que la principal barrera de contacto con el exterior es el intestino humano. Gracias a una serie de fenómenos de reconocimiento inmunológico que tienen lugar sobre la superficie, el sistema inmune será capaz de diferenciar los distintos tipos de microorganismos, pudiendo ser saprofítica, comensales o patógenos potenciales. Además los antígenos del medio externo, como son los alimentos, también entran en contacto con esta primera barrera, la microbiota intestinal (15)(16). (Tabla 1)

Debemos mencionar la actividad trófica que presentan sobre la mucosa intestinal los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como el acético, propiónico y butírico, que son producidos gracias a la fermentación que llevan a cabo las bacterias sobre los componentes de los alimentos en el interior del colon, especialmente sobre los carbohidratos de mala absorción. Estos van actuar regulando la diferenciación celular del epitelio intestinal, tanto en el intestino grueso como delgado. Además, van a impedir el crecimiento de bacterias patógenas gracias a la acidificación del medio del colon. En el caso del ácido butírico, es capaz de producir que las células neoplásicas reviertan a células no neoplásicas (15). (Tabla 1)

Tabla 1. Principales funciones de la microbiota intestinal

Funciones	Mecanismo
Metabólica	Microbiota aporta diversas rutas metabólicas y enzimas → Metabolización de nutrientes → obtención de vitaminas (B ₁₂ , ácido pantoténico o fólico, biotina y K), AGCC, aminoácidos o iones (Mg ⁺² , Ca ⁺²) → absorción → Recuperar los nutrientes y energía de la dieta → diferenciación y crecimiento bacteriano

Defensiva	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Efecto barrera → dificulta la invasión del ecosistema del huésped por microorganismos patógenos ✓ Secreción de sustancias → como los ácidos grasos o bacteriocinas → complica el sobrecrecimiento de bacterias ✓ Maduración del sistema inmune → fenómenos de reconocimiento inmunológico → protege de los patógenos ✓ Diversas situaciones (antibióticos) → Disbiosis
Trófica	Bacterias → fermentan los alimentos → AGCC (acético, propiónico y butírico) que regulan la diferenciación celular del epitelio intestinal e impiden el sobrecrecimiento de bacterias patógenas por acidificación

5.2 DESARROLLO DEL CEREBRO Y SU ACTIVIDAD

Para que tenga lugar la sinaptogénesis en el cerebro es primordial la etapa postnatal. Durante esta etapa postnatal tiene lugar el crecimiento morfológico del cerebro, del sistema nervioso central, la adquisición de diferentes funciones y la diferenciación celular, y es alrededor de los 2 años cuando se alcanzan sus niveles más altos, siendo la sinapsis 50% veces mayor que en un cerebro adulto. Posteriormente a esta etapa, en el cerebro tiene lugar un proceso de refinamiento sináptico y la supresión para conseguir que la cantidad de sinapsis que tienen lugar en la adolescencia disminuya(1).

Sobre la actividad del sistema nervioso central, la microbiota intestinal puede tener una gran influencia mediante la regulación de la función de la barrera intestinal, las contribuciones fisiológicas de la microbiota y la actividad alterada de las neuronas periféricas(9).

5.3 EJE INTESTINO CEREBRO (“GUT-BRAIN AXIS”)

El eje intestino-cerebro es una vía de comunicación bidireccional que se establece entre el tracto gastrointestinal y el SNC. Gracias a numerosos estudios se ha podido observar la implicación que tiene sobre esta vía de comunicación la microbiota, y es por ello por lo que se comenzó a estudiar de manera global el eje microbiota-intestino-cerebro (1)(18). (Figura 3) Esta comunicación está regulada por las sustancias que producen las bacterias, las cuales intervienen a nivel sistémico, y mediante los mecanismos neuronales, inmunológicos y endocrinos(2)(18). (Figura 3)

En el útero comienza a ponerse de manifiesto esta relación entre el cerebro y el intestino debido a que tanto el sistema nervioso entérico (ENS), que es una red integradora de neuronas en la pared gastrointestinal, como el SNC se desarrollan de los mismos tejidos. La comunicación entre ambos es bidireccional y se establece mediante el sistema nervioso autónomo (SNA) a través del nervio vago en la médula espinal, la señalización neuroendocrina a través del eje HPA, la regulación de la serotonina (5-HT), el sistema inmune, y el sistema metabólico (10). (Figura 3)

5.3.1 NERVIO VAGO

En el ámbito neural interviene el principal componente del sistema nervioso parasimpático, (18) el nervio vago, el cual media la relación entre el cerebro y los microbios intestinales, ya

que permite la comunicación entre el SNC y el ENS. Además es el responsable en parte del control parasimpático primario de una serie de funciones básicas intestinales (9). Las bacterias son capaces de activar las neuronas aferentes del ENS y transferir información al SNC donde es procesada para poder producir una respuesta en función de la información que le llega a través del nervio vago (10). (Figura 3)

Tanto la alteración del vaciamiento gástrico, como la motilidad intestinal o diversas enfermedades como pueden ser depresión, SII y enfermedad inflamatoria intestinal (EII), se han asociado a la reducción de la actividad del nervio vago. La señal vagal del intestino es capaz de activar la respuesta antiinflamatoria, previniendo contra la infección ocasionada por los microorganismos y produciendo variaciones en la permeabilidad intestinal (10). (Figura 3)

5.3.2 EJE HIPOTALÁMICO-PITUITARIO-ADRENAL

Numerosos estudios han mostrado que la microbiota intestinal es imprescindible para el desarrollo normal del eje HPA. Este eje está implicado en la mediación de una serie de circunstancias estresantes. El intestino mediante el nervio vago interviene sobre las áreas del hipocampo y el hipotálamo del cerebro, lo que permite la estimulación del eje HPA. Además este eje también puede ser estimulado por las citosinas proinflamatorias, cuya liberación es promovida debido a la alteración que los lipopolisacáricos (LPS) provocan sobre la mucosa intestinal. Las modificaciones de la microbiota intestinal y la hiperestimulación ocurren normalmente en individuos que padecen trastornos psicológicos o que presentan el SII. Esto pone de manifiesta la influencia de la microbiota intestinal y el sistema neuroendocrino en la regulación del cerebro y el intestino (Figura 3). Estudios realizados en roedores exentos de microorganismos muestran que presentan una liberación exagerada de corticosterona y de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) debido al contacto con situaciones estresantes. Sin embargo estos roedores exentos de microorganismos presentan una menor expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en las áreas de la corteza cerebral y el hipocampo. El BDNF fomenta la neurogénesis y es imprescindible para el desarrollo y el bienestar del SNC, jugando un importante papel en el aprendizaje y la memoria. Se ha confirmado que la administración de *Bifidobacterium* permitió recuperar los niveles de BDNF en el cerebro y mejoró la respuesta exacerbada del eje HPA en los roedores exentos de microorganismos Como ya hemos mencionado la microbiota intestinal es significativa en la evolución del SNC y el eje HPA en la etapa temprana de la vida (10).

Por ello podemos decir que se produce un desarrollo y control mucho más preciso del eje HPA cuando un microbioma sano se pone en contacto con el SNC, lo que puede favorecer un mayor desarrollo gastrointestinal y neuronal mediante el control de BDNF (10).

5.3.3 NEUROTRANSMISORES

Ciertas modificaciones en la barrera hematoencefálica y la generación de anticuerpos pueden conllevar a que se produzcan modificaciones conductuales y cognitivas en personas genéticamente susceptibles. Esto puede ser provocado por las sustancias neuroactivas que algunas bacterias intestinales generan, como la 5-HT y el ácido γ -aminobutírico (GABA), que presentan efectos antidepresivos y ansiolíticos en el eje intestino-cerebro, y se designan como psicobióticos. También se pueden generar componentes neurotóxicos como el amoníaco y el ácido D-láctico a partir de las enzimas bacterianas. La microbiota intestinal además interviene en el desarrollo de componentes claves para el SNC, como el receptor del N-metil-D-aspartato (NMDAR) y el BDNF. Estos componentes se incrementan cuando se administran pre y

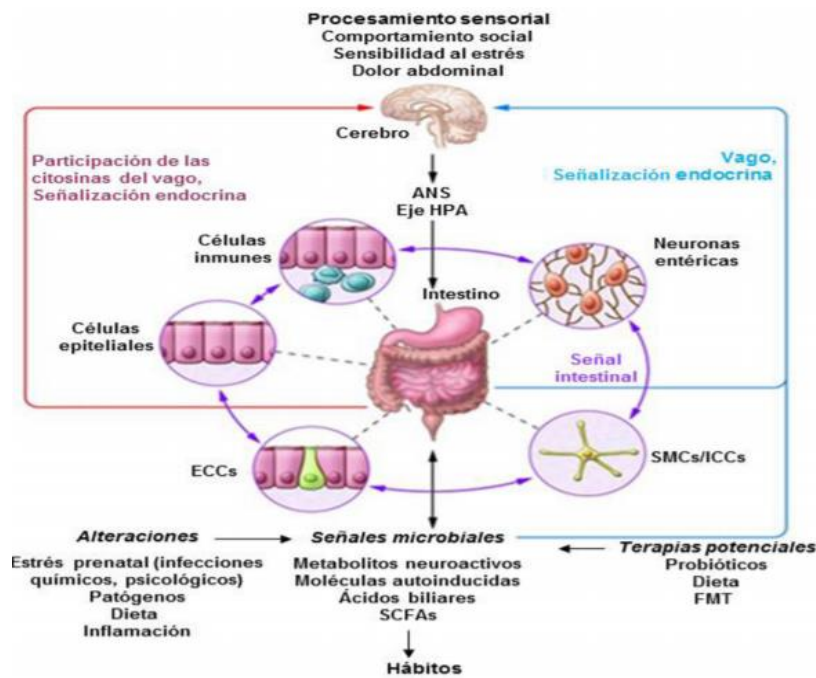
probióticos. Los LPS modifican la actividad neuronal del sistema límbico y complican la función serotoninérgica. Por ello podemos confirmar que hay una gran cantidad de neurotransmisores que son necesarios en el organismo, los cuales son generados por la microbiota intestinal y tienen efectos en el cuerpo humano, incluyendo el cerebro (8). (Figura 3)

Con respecto a la 5-HT señalar que es una hormona y neurotransmisor sintetizado a partir de la transformación del aminoácido triptófano. Esta juega un papel importante en la regulación de la cognición y el estado de ánimo. Cuando los niveles de 5-HT plaquetarios son elevados se relaciona con un estado de ánimo mejor, sin embargo cuando estos niveles son inferiores se relacionan con mayores niveles de depresión y ansiedad. Además esta sustancia también participa en la regulación de la motilidad intestinal. Hay estudios que han demostrado que la microbiota participa en la regulación y liberación de 5-HT la cual juega un papel importante en la señalización dentro del eje microbiota-intestino-cerebro (12).

Algunos microorganismos intestinales sintetizan directamente la 5-HT, sin embargo otras cepas están relacionadas con su precursor, el triptófano, modulando su metabolismo. Los metabolitos del triptófano asumen una gran cantidad de funciones en el sistema nervioso central, vía receptor de hidrocarburos de arilos sobre las células neuroectodérmicas y los astrocitos (10)(19).

La acción de esta microbiota intestinal a nivel endocrino, es modular la generación y la actividad de las catecolaminas, así como la regulación del eje HPA. Además influye también en la señalización catecolaminérgica, ya que su ausencia ocasiona cambios en las proteínas que intervienen en la función y desarrollo de las sinapsis neuronales, en las modificaciones de la expresión de los receptores de 5-HT, así como en el recambio de neurotransmisores, como el de la noradrenalina, la dopamina, o la 5-HT. Se ha observado una disminución del factor neutrófico derivado del cerebro y un incremento en la generación de corticosterona y adrenocorticotropina como consecuencia de la respuesta al estrés. En ambos casos, tras la reconstitución de la microbiota intestinal se normalizan parcialmente los niveles (18).

La microbiota produce en el intestino el metabolismo de una serie de componentes de la dieta, como es el caso del triptófano, la fibra alimentaria o la arginina, que dan lugar a AGCC, índoles y poliaminas, que actúan a nivel del SNC una vez atravesada la barrera hematoencefálica, o atraviesan la barrera intestinal pudiendo incorporarse a la circulación sistémica y regular el sistema inmunológico mediante la expresión de un fenotipo inflamatorio en las células dendríticas, el aumento de la expansión de linfocitos T reguladores (tolerogénicos) y la reducción de la producción de citosinas proinflamatorias en macrófagos y neutrófilos. Los AGCC actúan sobre la maduración de los macrófagos tisulares del SNC. La respuesta inmunológica también es regulada por la microbiota a través de la variación de los metabolitos característicos del hospedador, como es el caso de los ácidos biliares secundarios que modulan los macrófagos, células dendríticas y natural killers, o a partir de los productos generados de *novo* por las bacterias, como el polisacárido A de *Bacteroides fragilis*. La regulación inmunológica tiene lugar tanto en el sistema inmunológico adaptativo como innato (18). (Figura 3)



Leyenda:

SMCs: células del músculo liso

ICCs: células intersticiales de Cajal

SCFAs: ácidos grasos de cadena corta

FMT: trasplante fecal del microbioma

ANS: Sistema nervioso autónomo

ECCs: células somáticas

Figura 3. Interacciones bidireccionales del eje microbiota-intestinal-cerebro. (11)

La microbiota media la comunicación bidireccional entre el SNC y el intestino. Esta comunicación se establece mediante el sistema nervioso autónomo (SNA) a través del nervio vago, la señalización neuroendocrina a través del eje HPA, la regulación de la 5-HT, el sistema inmune y el sistema metabólico (10). Para más detalles, ver el texto.

Por ello podemos concluir que debido a todas estas interacciones que se establecen entre el intestino y el cerebro gracias a la participación de la microbiota, podemos considerar que esta interviene en el control de la ansiedad, de las funciones cognitivas, en la regulación emocional y de las diferentes patologías como el déficit de atención, hiperactividad, enfermedad de Alzheimer (EA), desórdenes del espectro autista, enfermedad de Parkinson (EP), depresión, epilepsia, esclerosis múltiple e ictus (18)

6 MICROBIOTA Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS. ENFERMEDAD DE PARKINSON

6.1 ENFERMEDAD DE PARKINSON.

La enfermedad de Parkinson (EP) es la enfermedad neurodegenerativa más habitual detrás del Alzheimer. Presenta una prevalencia 1-3% en los mayores de 65 años y del 0.3% en el resto de la comunidad (20). Esta es una enfermedad producida por un proceso neurodegenerativo debilitante crónico que afecta al sistema nervioso central y que viene determinada por un empeoramiento gradual de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra del mesencéfalo, lo que conlleva a que aparezcan síntomas motores y no motores (14). Entre los síntomas motores podemos señalar la tétrada diagnóstica: bradicinesia, rigidez muscular, trastornos de la marcha y equilibrio, y temblor en reposo (21); y como síntomas no motores destacamos sobretodo el estreñimiento, aunque también se producen alteraciones gastrointestinales, hiposmia, trastorno del comportamiento del sueño por movimientos

oculares rápidos, tiempo de reacción deteriorado, ansiedad, demencia, anosmia, somnolencia diurna excesiva y depresión (9)(18)(20)(21). Estos síntomas no motores (SNM) en algunos pacientes se pueden anticipar a los motores por varios años, dándose en etapas preclínicas antes de que las neuronas dopaminérgicas que se encuentran en el cerebro sufran daños (9). Se han determinado en mayor cantidad en individuos que más tarde presentan EP en relación con los que no son diagnosticados con esta afección (9)(20). Determinar estos signos pre-motores y detallar los mecanismos que los regulan puede permitir un diagnóstico más precoz y una actuación terapéutica más exacta que podría evitar o retardar que los síntomas motores progresivos de la EP se desarrollasen (9).

Estas manifestaciones se suelen tratar mediante la renovación de la dopamina (9) y con un tratamiento quirúrgico basado en la estimulación cerebral profunda (14). Ambos permiten una mejora de los síntomas, pero sigue sin haber ninguna terapia que frene el progreso de la neurodegeneración que se da en la EP (9), es decir es un trastorno que no tiene cura ni tratamiento preventivo (14).

Con respecto a la epidemiología, señalar que en Europa la incidencia anual se encuentra entre 5 y 346 casos por cada 100000 habitantes, y la prevalencia varía entre 65.6 y 12500 por cada 100000 habitantes. La tasa de incidencia y de prevalencia presenta variaciones posiblemente debido a los factores ambientales y genéticos, a que los países o poblaciones presenten distribuciones de edad diferentes, a las diferencias que se encuentran en los criterios de diagnóstico o a la determinación de casos (14).

6.2 INFLUENCIA DEL INTESTINO EN LA ENFERMEDAD DE PARKISON.

Entre los síntomas gastrointestinales que presentan los pacientes con EP, destacamos el babeo, estreñimiento, náuseas, hinchazón, tiempo de tránsito intestinal prolongado y retraso del vaciado gástrico (20). La hiposmia en la EP se considera el segundo SNM, siendo el primero el estreñimiento. El extenso tiempo de tránsito intestinal, que perjudica tanto al colon como al intestino delgado, puede ser el responsable del estreñimiento que manifiestan estos pacientes. El ENS se encarga en parte de dirigir la motilidad intestinal, sin embargo no se ha establecido aun si este estreñimiento vinculado a la EP tiene lugar debido a la neurodegeneración dentro del SNC, del ENS o como resultado de otro proceso. Pero sí que se puede confirmar, que mucho antes de que se dé un empeoramiento del SNC, estos pacientes con EP puede presentar estreñimiento, dándose en un 87% de los pacientes. Los estudios han demostrado que los pacientes que presentan EP, la posibilidad de presentar estreñimiento es más del doble de habitual que en los que no lo hacen (9).

Por ello se pueden considerar como promotores precoces silenciosas de esta enfermedad, las disfunciones intestinales, que están asociadas normalmente a una pequeña inflamación de la mucosa y a la acumulación de la α -sinucleína en el ENS (20).

Se considera que los elementos ambientales tienen gran influencia en la cascada fisiopatológica que da lugar a la EP, pero se sigue sin saberse exactamente cuáles son las circunstancias que la provocan (20). En estos pacientes con EP el consumo de ciertos productos puede conducir a un ambiente intestinal que les protege evitando el desarrollo de la misma, como es el caso del café ya que aumenta la motilidad intestinal o de la nicotina que presenta propiedades antiinflamatorias (9)(22).

Las investigaciones muestran que la composición de la microbiota también se encuentra influenciado por los patrones dietéticos. Por ejemplo, la dieta alta en carbohidratos refinados y en grasas saturadas, es decir la dieta occidental, podría ser responsable de la disbiosis microbiana. Sin embargo, la dieta rica en fibra puede frenar la progresión de la patología ya que esta mejora el desarrollo de las bacterias colónicas que están implicadas en la producción de AGCC, los cuales presentan efectos antiinflamatorios sistémicos (14).

Muchas de estas modificaciones que se producen en la microbiota, conllevan a que los pacientes con EP tengan una mayor predisposición al desarrollo de una mayor permeabilidad y a un ambiente más proinflamatorio en los intestinos, lo que podría conducir a que se de en el ENS estrés oxidativo, cuya relación con la EP se comenta a continuación (14).

6.3 PATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

La neurodegeneración que se da en la EP, se produce debido a varios mecanismos como son la aparición de neuroinflamación, la activación del estrés oxidativo, la presencia de partículas de señalización proinflamatoria y las células gliales. La proteína α -sinucleína (α SYN) es otro factor importante en la patogénesis de la enfermedad (9). (Figura 5, 1)

La α SYN es una proteína sináptica y nuclear que se encuentra presente en diferentes tipos de células de todo el organismo, con elevada expresión en las terminales presinápticas de las neuronas, donde está implicada en la mediación de la homeostasis sináptica y en la neurotransmisión (9). Se piensa que la α -sinucleína puede intervenir como una proteína priónica durante la patogénesis de la EP (20). En condiciones normales, esta se encuentra como una estructura soluble sin plegamientos que está presente en el ENS y en el tejido intestinal, y que se incrementa con la edad (9).

Debido a ciertas condiciones, esta proteína adquiere una disposición de lámina β , lo que ocasiona que pierda su disposición y se agregue, convirtiéndose por tanto en una proteína patógena (9). Esto da lugar a que se formen inclusiones citoplasmáticas de α SYN eosinófila en forma de cuerpos y neuritas de Lewy en axones y dendritas. Además esta agregación también puede estar promovida por la ubiquitinación y la fosforilación. Se ha observado por tanto, que el plegamiento equivocado de la α SYN es una patología de propagación. Esta α SYN acumulada se produce tras la alteración gastrointestinal y está relacionada con lesiones en las neuronas entéricas (20).

Esta sobreexpresión de α SYN basta para activar la agregación y la neurodegeneración de las neuronas dopaminérgicas. Sin embargo, ciertos científicos consideran que la presencia de cuerpos fosforilados de α SYN y Lewy en el intestino no es suficiente para confirmar que dicho individuo presenta EP, ya que también se dan en otro tipo de patologías. Debemos considerar tanto la carga agregada de α SYN, como la ausencia o presencia de α SYN entérico (9).

Hoy en día, la hipótesis Braak es la más admitida, y postula que la EP esporádica es provocada por un patógeno desconocido, sus subproductos y/o una toxina ambiental (como herbicidas e insecticidas), que una vez introducidos por la cavidad nasal o bucal, se ingieren y se difunden al intestino, provocando estrés oxidativo e inflamación de la mucosa, lo que da lugar a que la α -sinucleína agregada y fosforilada comience a depositarse en el tracto gastrointestinal y en la cavidad nasal (14)(20). Estos agregados se pueden extender desde el ENS gracias al nervio vago, llegando hasta el soma neuronal donde se deposita, lo que conlleva la generación de los

cuerpos de Lewy y la disminución de las neuronas de la sustancia negra mesencefálicas. También puede llegar al cerebro de forma más directa desde el bulbo olfatorio (OB) a través del tracto olfativo. Análisis recientes han demostrado que en la EP las manifestaciones patológicas que tienen su comienzo en el intestino no requieren obligatoriamente de una toxina ambiental y/o patógena, ya que pueden ponerse en marcha por acción de la microbiota intestinal (20)(14). (Figura 5, 2, 3b)

También debemos señalar que varios estudios han demostrado que la permeabilidad intestinal de estos individuos con EP es mayor con respecto a los controles sanos (9)(20). Esto se debe a fallos en las uniones estrechas intestinales y a una reducción en los niveles de proteínas promotoras de la barrera, lo que explica que estos individuos con EP presenten una mayor cantidad de *Escherichia coli* en la mucosa intestinal (9) (Figura 4). Este incremento de la permeabilidad intestinal, el desplazamiento de las bacterias y el aumento de los componentes bacterianos inflamatorios como los LPS, pueden fomentar el estrés oxidativo y la inflamación en la porción gastrointestinal y provocar que la α SYN comience a depositarse en el ENS. Estos LPS que proceden del intestino pueden incrementar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, favoreciendo la neuroinflamación y los daños en el SN (20). (Figura 5, 3a)

Esta teoría es apoyada por los análisis del epitelio del colon de estos individuos con EP que manifiestan un incremento en la estimulación de células gliales entéricas y mayores cantidades de citoquinas proinflamatorias, como IL-1 beta, IFN-gamma, IL-6 y TNF-alfa (20).

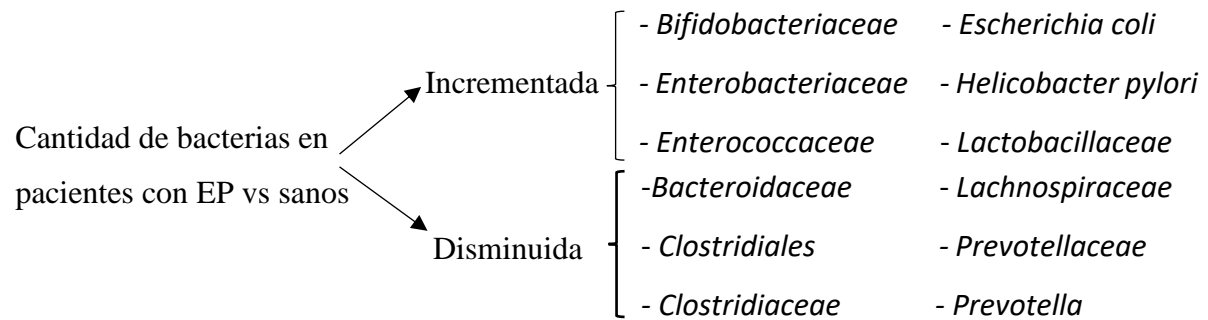
Hoy en día continúa la exploración activa para poder establecer la correlación entre la patología de la EP y los microorganismos intestinales. Se ha confirmado un mayor sobrecrecimiento de bacterias en el intestino delgado (SIBO) de estos pacientes que presentan EP (9)(20). Hablamos de sobrecrecimiento de bacterias cuando se diagnostica un síndrome de malabsorción de los alimentos, debido a la presencia en el intestino de un excesivo número de microorganismo (20) y se pueden determinar mediante el test de aliento (18). El SIBO puede asociarse a cuando la neuropatología vinculada a la EP en el intestino ha evolucionado bastante como para incrementar el tiempo de tránsito del intestino delgado, o al deterioro de los sistemas motores de migración entérica que disminuyen la motilidad intestinal (9).

Además el SIBO también está vinculado con respuestas oscilantes a la levodopa, el empeoramiento de la función motora o los retrasos en la respuesta, y se ha demostrado que las manifestaciones mejoran transitoriamente mediante el tratamiento con antibióticos (9).

Los análisis de la microbiota intestinal de los pacientes con la EP, se ha comenzado a realizar muy recientemente, lo que ha permitido afirmar que estos presenta un descenso en el número de *Bacteroidaceae*, *Clostridiaceae*, *Prevotellaceae*, *Lachnospiraceae* y un incremento de *Enterobacteriaceae*, *Lactobacillaceae*, *Enterococcaceae*, *Bifidobacteriaceae* (23). También hay estudios que han demostrado que los pacientes con EP presentan una prevalencia mayor de contraer la *Helicobacter pylori* (18) (Figura 4). Lo cual nos muestra que determinadas variaciones en las concentraciones de algunos taxones hacen que los pacientes presenten un deterioro cognitivo mayor, un peor perfil clínico, inestabilidad postural, trastornos de la marcha o de la conducta del sueño REM, depresión, disminución relevante de las actividades metabólicas normales y un incremento en los genes implicados en la generación de LPS de la pared celular y de los sistemas de secreción bacteriana tipo III (9). Los sistemas de secreción tipo III están implicados en la patogenicidad y en la translocación de proteínas, las cuales

impulsadas por los componentes bacterianos pueden promover la inflamación. Por lo que podemos concluir que la microbiota fecal de individuos con EP presenta mayor cantidad de microorganismos que activan la inflamación y que pueden ocasionar un deterioro en el tejido del huésped, y sin embargo presentan una disminución en patobiontes que intervienen en procesos antiinflamatorios y metabólicos mutualistas (20), entendiendo que los patobiontes son microorganismos endógenos benignos que presenta el ser humano, que bajo la influencia de un ecosistema alterado son capaces de producir determinadas patologías (4).

Figura 4. Esquema de la modificación de la composición de la microbiota de los pacientes con EP(23)



Como ya hemos comentado, las diferentes investigaciones han señalado que estos pacientes con EP presentan una disminución en los filos *Clostridiales* y *Prevotella* (Figura 4), siendo estos generadores de AGCC neuroactivos, como son la tiramida, el folato y el butirato, que favorecen la salud, y por lo tanto se encuentran disminuidos en los individuos con EP (9)(20). Esta reducción de *Prevotella* también puede asociarse con una disminución en la producción de mucina, lo que provoca que la permeabilidad intestinal sea mayor y que los antígenos incrementen su translocación. Además una mayor cantidad de *Lactobacillaceae* y una reducción de *Prevotella*, se relacionan con menores niveles de grelina que es una hormona intestinal implicada en el mantenimiento y la conservación de dopamina nigroestriatal (20). Se ha comprobado que la secreción de grelina se encuentra modificada en los paciente con EP (20). Aunque las bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* se encuentran también en los individuos con microbiota habitual, se han asociado con la enfermedad y la inflamación, ya que en algunos individuos con EP se encuentran en mayor cantidad. Cuando disminuye la variedad microbiana se produce el incremento de las *Enterobacteriaceae*, ya que estas están normalmente presente en situaciones de disbiosis o inflamación. En la EP, la gravedad de ciertos síntomas motores, como son los de marcha y los posturales se correlaciona con la elevación de las *Enterobacteriaceae* (9)(14).

Sin embargo, no hay nada que confirme si las modificaciones que se producen en la microbiota de estos pacientes se originan como consecuencia de la patología concomitante con la EP que se produce en el SNC y/o el entérico, la cual promueve la inflamación y empeora la acción peristáltica, o se debe a una situación inicial que participa en la disfunción neurológica y en el incremento de la degeneración. Un estudio demostró que ambas teorías podían ser validas, este decía que el tiempo de tránsito intestinal elevado y la desregulación inmune intestinal que se observaba en los ratones, podían inducir modificaciones en la composición de los microorganismos intestinales (9).

Hay otras bacterias que disminuyen durante el desarrollo de la EP y que son productoras de butirato, como *Lachnospiraceae*, lo que confirma, que una mayor cantidad de ciertos taxones, como la de esta bacteria, puede retardar que surjan manifestaciones clínicas de la EP (9).

Diversas investigaciones más recientes han mostrado que al igual que la microbiota intestinal, los niveles de AGCC, como son el butirato, propionato y el acetato, en las heces de los individuos con EP se encuentran disminuidos en relación con el grupo control de la misma edad. Esta disminución puede inducir la dismotilidad intestinal y producir modificaciones en la ENS. Esto se puede compensar gracias la generación de AGCC a partir de dietas ricas en fibra, que favorecen el crecimiento de bacterias colónicas que son capaces de compensar esta disminución. Además el butirato, debido a la activación de receptores AGCC o a un mecanismo epigenético, presenta propiedades antiinflamatorias que permiten una reducción de la permeabilidad de la barrera intestinal, o que tengan lugar efectos antimicrobianos y antiinflamatorios (20). El desarrollo de esta enfermedad también está influenciado por los estilos de vida, como es el caso del consumo de café y tabaco ya comentados (9)(22).

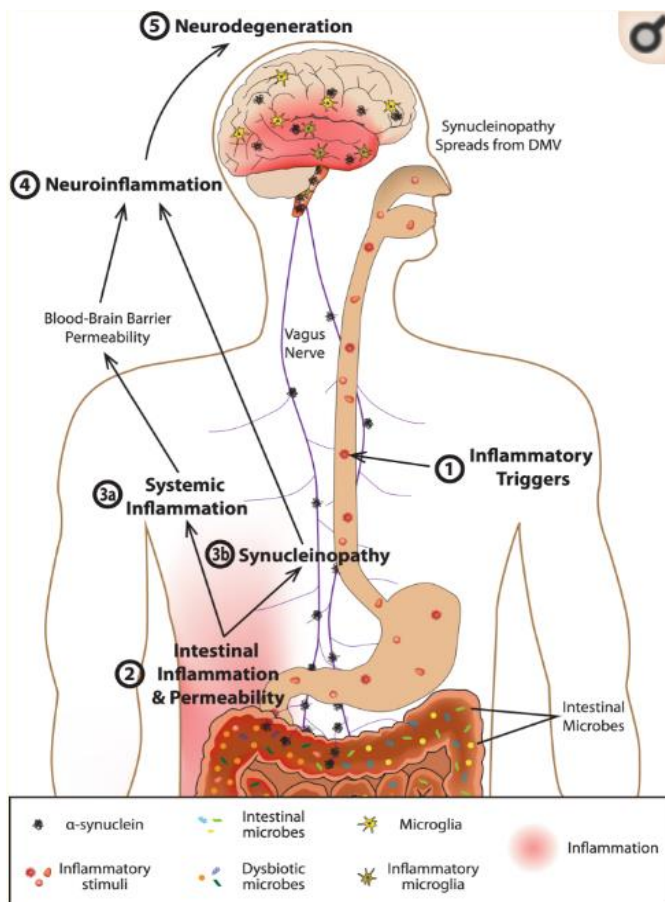


Figura 5. Patogénesis de la EP que presenta su origen en el intestino y es promovida por la inflamación.

En los sujetos susceptibles, los sucesos inflamatorios (1) fomentan respuestas inmunes en el intestino que repercuten de forma perjudicial en la microbiota, incrementan la permeabilidad intestinal e incitan una mayor manifestación y agregación de α SYN (2). La inflamación y permeabilidad intestinal grave impulsan la inflamación sistémica, que es capaz de incrementar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (3a), y la α SYN puede difundir, a través del nervio vago, desde el intestino hasta el cerebro (3b). Como consecuencia de la inflamación sistémica e intestinal, y la patología de la α SYN en el cerebro se impulsa la neuroinflamación (4) que favorece la neurodegeneración que define a la EP (5). (9)

La inflamación y lesiones que se producen en el intestino pueden ser consecuencia de algunos componentes tóxico, como los herbicidas. Algunos consideran que un componente precursor podría ser la infección, ya que esta influye directa o indirectamente en el sistema gastrointestinal; o puede que sea la carga inflamatoria apilada de diversas infecciones. También se han observado que el SII y/o EII, pueden actuar como impulsores de una respuesta inmune intestinal proinflamatoria, lo que podría fomentar la aparición de la EP (9). (Figura 5,1)

Si estas respuestas inmunitarias no se solucionan deprisa, se podrían producir modificaciones dañinas en la permeabilidad intestinal y en los componentes de la microbiota, lo que posibilitaría que los componentes microbianos e intermediadores inflamatorios saliesen del intestino. Esto permitiría que se produjese el incremento de la permeabilidad de la barrera

hematoencefálica (BBB) debido a la contribución de las respuestas inmunes sistémicas. Es por ello por lo que tanto la disfunción en la BBB como la inflamación sistémica se observan en individuos con EP (9). (Figura 5, 3a)

Todas estas afecciones y acciones inmunitarias proinflamatorias pueden ocasionar que la cantidad de α SYN se incremente en el cerebro y el intestino. Debido a la sobreexpresión de α SYN que se produce, se podría inducir la formación de un agregado que podría impulsar a que las células inmunes produzcan respuestas proinflamatorias, que a su vez puede fomentar la dispersión de los agregados de α SYN a otros tejidos (9). (Figura 5, 3b)

Abundantes artículos nos muestran que la patología del SNC en la EP se inicia en el núcleo motor dorsal del vago (DMV), el cual presenta inserciones de α SYN y neurodegeneración y se encuentra perjudicado constantemente en estos individuos (9). (Figura 5, 4, 5)

Como ya se ha comentado la hipótesis más aceptada actualmente es la de Heiko Braak, que considera que se inicia en el DMV y continúa la progresión de la patología gracias a la participación del cerebro. Casi todos los individuos con EP (53-81.7%) siguen esta teoría, sin embargo hay otros que si presentan afección en otras porciones del cerebro pero no en el DMV, pero esta fracción es más pequeña (7– 8.3%) y podría deberse a variaciones en la exposición de la enfermedad entre las formas esporádicas y los casos heredados, probablemente monogénicas de EP, ya que hay poca información sobre estos casos. Partiendo desde el DMV se puede dispersar la patología de la EP a otras zonas del cerebro debido a la α SYN, la disfunción neuronal y la inflamación, hasta que llega a la sustancia negra, en la cual se degeneran las neuronas dopaminérgicas debido a su susceptibilidad a la inflamación. A continuación se empezarán a expresar modificaciones motoras, cuando las neuronas dopaminérgicas disminuyen como consecuencias del agotamiento que se da de la dopamina estriada (9)(14). (Figura 5).

Otras investigaciones, han demostrado que la apendicetomía y vagotomía suponen un efecto protector, ya que disminuyen el riesgo de transición de la EP del intestino al cerebro (18).

6.4 TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

El tratamiento antiparkinsoniano empleado para la EP pretende compensar la disminución de las células dopaminérgicas y mejorar las manifestaciones motoras al recuperar la neurotransmisión dopaminérgica. Los agentes antiparkinsonianos sintomáticos que más se emplean son la levodopa (L-3,4-dihidroxifenilalanina), que es el precursor de la dopamina, y los agonistas del receptor de dopamina (20).

La levodopa no frena el avance de la patología, ni evita la degeneración neuronal dopaminérgica y tampoco revierte las manifestaciones no motoras (20)(9). Además, tiene una serie de efectos secundarios ya que la utilización continuada de este fármaco puede provocar consecuencias no deseadas como fluctuación motora y discinesia, y también puede hacer que el individuo adquiera resistencia a la levodopa conforme progresa la patología. Como el tratamiento se administra vía oral, estos pacientes deben poder absorberlo, por ello deben presentar un correcto funcionamiento del tracto gastrointestinal. Se está intentando incrementar la biodisponibilidad de la levodopa mediante el diseño de nuevas formulaciones orales, como puede ser la unión de la levodopa-carbidopa, ya que esta última impide el metabolismo periférico de la levodopa (20).

Algunas investigaciones confirman que en voluntarios sanos la administración de dosis únicas o múltiples de levodopa indujo el vaciamiento gástrico tardío, por lo que en los pacientes con EP podría exacerbar los síntomas gastrointestinales ya desarrollados. La absorción correcta de levodopa o los agonistas de dopamina en los pacientes con EP se amortigua por el vaciamiento gástrico tardío, ocasionando fluctuaciones de desactivación/activación del fármaco y cantidades plasmáticas máximas más bajas (20).

Estas alteraciones GI que se dan la EP aumentan las variaciones de la respuesta a la levodopa, por ello continúan las investigaciones para poder tener entender mejor el eje intestino-cerebro y promover nuevas tácticas terapéuticas, las cuales podrían combinarse con levodopa y mejorar las alteraciones gastrointestinales y/o influir en la patología de la EP, lo que conlleva a mejorar en la levodopa su disponibilidad y adsorción. Todo ello permitiría por tanto disminuir los efectos secundarios negativos, ya que podríamos reducir la dosis a administrar y por lo tanto podría verse favorecido un uso beneficioso más prolongado del medicamento (20).

Además han surgido varias terapias fundamentadas en el consumo de ciertos alimentos, ya que estos pueden influir en el eje intestino-cerebro al modificar la composición de la microbiota o modificar la actividad neuronal, tanto en el SNC como en el ENS (20). Estos alimentos pueden ser los extractos de té verde o negro, los flavonoides y las lecitinas de algunos vegetales. Estos pacientes emplean la fibra para atenuar el estreñimiento, y se ha visto que una dieta reducida en carbohidratos también presenta efectos beneficiosos.

Los simbióticos, prebióticos y/o probióticos son capaces de influir en la estructura de la microbiota intestinal, siendo capaces de restablecer la integridad epitelial intestinal y disminuir la respuesta proinflamatoria (20). Defiendo a los simbióticos, como alimentos funcionales que han sido enriquecidos tanto con prebióticos como con probióticos (4).

Estos tratamientos hacen que la alteración gastrointestinal mejore, y que además cuando se combinan con la levodopa, son capaces de incrementar su permeabilidad y disponibilidad, lo que disminuye los efectos negativos debido a la disminución de la cantidad de levodopa que se suministra (20).

7 CONCLUSIONES

- 1) El avance en las técnicas de secuenciación del ADN ha permitido confirmar la influencia que tiene la microbiota en numerosos procesos que tienen lugar en el organismo, siendo incluso responsable del desarrollo de diversas patologías, como consecuencias de la alteración de su composición (disbiosis).
- 2) La microbiota puede verse alterada por múltiples factores (ambientales, dieta, uso de antibióticos). Estas alteraciones pueden afectar al eje intestino-cerebro, ya que este eje es una vía de comunicación bidireccional que se establece gracias a la microbiota. Esta comunicación explica porque ciertas acciones que se producen en el intestino, tiene repercusión en el SNC. Esta comunicación es establecida gracias al nervio vago, el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal y los neurotransmisores que producen algunas bacterias, como la serotonina, GABA, los LPS, los AGCC, siendo algunos beneficiosos y otros en cambio favorecen el desarrollo de ciertas patologías.
- 3) Se ha podido confirmar la influencia que tiene la composición de la microbiota intestinal en la prevención y el desarrollo del Parkinson. Los estudios muestran, que el intestino no solo se ve afectado en la EP, sino que puede ser el lugar de origen donde años antes se

inicie la patología, y de ahí progrese a través del nervio vago al cerebro, gracias a la implicación de la microbiota. Una vez en el cerebro la inflamación sistémica, intestinal y la patología de la α SYN impulsan la neuroinflamación que favorece la neurodegeneración característica de esta patología.

- 4) Además, debido a la inflamación y lesiones que se producen en el intestino se induce la generación de respuestas inmunes sistémicas las cuales promueven el incremento de la permeabilidad intestinal y de la barrera hematoencefálica, permitiendo la progresión de la patología.
- 5) La composición de la microbiota de estos pacientes se encuentra modificada. Se puede observar incremento en el número de *Enterobacteriaceae*, *Lactobacillaceae*, *Enterococcaceae*, *Bifidobacteriaceae* y *Helicobacter pylori*, y un descenso en el número de *Bacteroidaceae*, *Clostridiaceae*, *Prevotellaceae*, *Lachnospiraceae*, *Clostridiales* y *Prevotella*, siendo estas, junto a los metabolitos que producen las responsables en parte de la progresión de la patología.
- 6) El tratamiento antiparkinsoniano empleado para la EP pretende compensar la disminución de las células dopaminérgicas y mejorar las manifestaciones motoras al recuperar la neurotransmisión dopaminérgica, siendo el fármaco más eficaz la levodopa. Sin embargo se ha visto, que la intervención terapéutica en las etapas pre-motoras intestinales puede detener o retrasar la progresión de la patología al SNC, mediante el uso de prebióticos, probióticos, simbióticos y ciertos alimentos.

8 **BIBLIOGRAFIA**

1. Andreo Martínez P, García Martínez N, Sánchez Samper EP. The gut microbiota and its relation to mental illnesses through the microbiota-gut-brain axis. *Discapacidad Clínica Neurociencias*. 2017;4(2) p. 52-58.
2. Lerner A, Neidhöfer S, Matthias T. The Gut Microbiome Feels of the Brain: A Perspective for Non-Microbiologists. *Microorganisms*. 2017 Oct 12;5(4), p. 66. doi:10.3390/microorganisms5040066
3. Parladore Silva Y, Bernardi A, Frozza RL. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jan 31;11(25), p. 79. doi:10.3389/fendo.2020.00025
4. Moreno del Castillo MC, Valladares-García J, Halabe-Cherem J. Microbioma humano. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 2018;61 (6), p. 7-19.
5. Bustamante P, Mayorga L, Ramírez H, Martínez P, Barranco E, Azaola A. Microbiological evaluation of compounds with prebiotic activity. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 2006;37(2), p. 5-10.
6. Vázquez Coll DM, Rodríguez Orasma YM, Carrazana Rodríguez DA, Riverón Campos SI, Domínguez Matos MD. Microbiota humana y su influencia en la homeostasis y la enfermedad. 2020
7. Anales de Microbiota Probióticos Prebióticos, *Revista de la Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos Y de la Sociedad Iberoamericana de Microbiota, Probióticos y Prebióticos*. 2020 Volumen 1 Número 1
8. Wang HX, Wang YP. Gut microbiota-brain axis. *Chinese Medical Journal*. 2016; 129(19), p. 2373-2380. doi:10.4103/0366-6999.190667
9. Houser MC, Tansey MG. The gut-brain axis: is intestinal inflammation a silent driver of Parkinson's disease pathogenesis?. *NPJ Parkinson's disease*. 2017 Jan 11;3(3).

- doi:10.1038/s41531-016-0002-0
10. Dalton A, Mermier C, Zuhl M. Exercise influence on the microbiome–gut–brain axis. *Gut Microbes*. Taylor and Francis Inc. 2019;10(5) p. 555–568. doi:10.1080/19490976.2018.1562268
 11. Gómez Chavarín M, Morales Gómez M del R. Comunicación bidireccional de la microbiota intestinal en el desarrollo del sistema nervioso central y en la enfermedad de Parkinson. *Archivos de Neurociencias*, 2017;22(2), p. 53-71.
 12. Gómez-Eguílaz M, Ramón-Trapero JL, Pérez-Martínez L, Blanco JR. The microbiota-gut-brain axis and its great projections. *Revista de neurología*, 2019 Feb 1;68(3), p. 111-117.
 13. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, Fedorak R, Gangl A, Garisch J, et al. Probióticos y prebióticos. *Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología: Probióticos y prebióticos*, 2017 Febrero;1, p. 1-29.
 14. Rietdijk CD, Perez-Pardo P, Garssen J, van Wezel RJA, Kraneveld AD. Exploring Braak's hypothesis of parkinson's disease. *Frontiers in neurology*. 2017 Feb 13;8, p. 37. doi:10.3389/fneur.2017.00037
 15. Guillot CC. Intestinal microbiota and child health. *Revista Cubana de Pediatría*.2018; 90(1).
 16. Guarner F. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. *Nutrición hospitalaria*. 2007;22(2), p. 14-19.
 17. Icaza-Chávez ME. Gut microbiota in health and disease. *Revista de Gastroenterol Mexico*. 2013;78(4), p. 240-248. doi:10.1016/j.rgmx.2013.04.004
 18. Castillo-Álvarez F, Marzo-Sola ME. Role of the gut microbiota in the development of various neurological diseases. *Neurología*. 2019 Jul 21; S0213-4853(19)30082-9. doi:10.1016/j.nrl.2019.03.017
 19. A Jenkins T, C D Nguyen J, E Polglaze K, P Bertrand P. Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the gut-brain axis. *Nutrients*. 2016;8(1), p. 56. doi:10.3390/nu8010056
 20. Perez-Pardo P, Kliet T, Dodiya HB, Broersen LM, Garssen J, Keshavarzian A, et al. The gut-brain axis in Parkinson's disease: Possibilities for food-based therapies. *Eur J Pharmacol*. 2017 Dec 15;817, p. 86–95. doi:10.1016/j.ejphar.2017.05.042
 21. Poirier A-A, Aubé B, Côté M, Morin N, Paolo T Di, Soulet D. Gastrointestinal Dysfunctions in Parkinson's Disease: Symptoms and Treatments. *Parkinsons Dis*. 2016; 2016:6762528. doi:10.1155/2016/6762528
 22. Scheperjans F, Pekkonen E, Kaakkola S, Auvinen P. Linking smoking, coffee, urate, and Parkinson's disease-a role for gut microbiota? *J Parkinsons Dis*. 2015 Jun 1;5(2), p. 255-262. doi:10.3233/JPD-150557
 23. Pietrucci D, Teofani A, Unida V, Cerroni R, Biocca S, Stefani A, et al. Can gut microbiota be a good predictor for Parkinson's disease? A machine learning approach. *Brain Sci*. 2020 Apr 19. 10(4), p. 242. doi:10.3390/brainsci10040242