



universidad
de león



FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AMBIENTALES

**PAPEL DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN EL
DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD DE
ALZHEIMER**

**ROLE OF THE GUT MICROBIOTA IN THE
DEVELOPMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE**

Autor: Irene Fernández Martín

GRADO EN BIOLOGÍA

JULIO, 2020

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
1. Enfermedades neurodegenerativas: enfermedad de Alzheimer	1
1.1. Patogénesis de la enfermedad de Alzheimer	1
1.2. Agentes causales de la enfermedad de Alzheimer.....	2
2. Microbiota intestinal	6
2.1. Composición de la microbiota intestinal en el individuo sano.....	6
2.2. Evolución de la microbiota a lo largo de la vida del individuo.....	7
2.3. Funciones de la microbiota intestinal	7
3. Eje microbiota-intestino-cerebro y relación con la enfermedad de Alzheimer.....	8
OBJETIVO.....	9
MATERIAL Y MÉTODOS	9
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	10
1. Microbiota intestinal y enfermedad de Alzheimer	10
1.1. Procesos patogénicos de la enfermedad de Alzheimer asociados a la microbiota	10
1.1.1. Amiloides bacterianos.....	11
1.1.2. Lipopolisacáridos.....	13
1.1.3. Inflamación y disfunción de la barrera intestinal.....	13
1.1.4. Neuroinflamación.....	14
1.1.5. Procesos infecciosos y enfermedad de Alzheimer.....	15
2. Terapias y fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer mediante la modulación de la microbiota	17
2.1. Probióticos	18
2.2. Prebióticos	19
2.3. Trasplante fecal	19
2.4. Ejercicio físico	20
CONCLUSIONES.....	21
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad de carácter neurodegenerativo y la principal causa de demencia en el mundo. Todas las hipótesis apuntan a que es una enfermedad de origen intestinal, por esta razón su patogénesis se ha relacionado con el eje microbiota-intestino-cerebro, y se especula que el desequilibrio intestinal puede estar vinculado con el desarrollo de la EA. El objetivo de esta revisión es dilucidar cómo las alteraciones en la composición de la microbiota intestinal son capaces de interferir en el desarrollo de EA y determinar posibles alternativas terapéuticas basadas en su modulación. La disbiosis hace que ciertos productos microbianos (amiloides, lipopolisacáridos y neurotransmisores) puedan pasar a través de la barrera intestinal y la hematoencefálica y llegar al sistema nervioso central (SNC) aumentando el riesgo de padecer EA. Estudios en modelos animales y humanos han demostrado que existe una relación significativa entre disbiosis y EA. En definitiva la salud del SNC depende en gran medida de la salud de la microbiota intestinal y por ello los posibles tratamientos que se investigan para la EA se centran principalmente en la modulación de la microbiota mediante el uso de probióticos, prebióticos, trasplante de microbiota fecal y ejercicio físico. Todos ellos parecen ser efectivos pero es necesario llevar a cabo más estudios en este campo.

Palabras clave: disbiosis, eje microbiota-intestino-cerebro, enfermedad de Alzheimer, microbiota, neuroinflamación.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative illness and the leading cause of dementia in the world. All the hypotheses suggest that it is a disease of intestinal origin. For this reason its pathogenesis has been related to the microbiota-intestine-brain axis. Thus, it is speculated that the intestinal imbalance may be related to the origin of AD. The objective of this review is to elucidate how gut microbiota imbalances are able to interfere with the development of AD and determine possible therapeutic alternatives based on gut microbiota modulation. Dysbiosis causes certain microbial products (amyloids, lipopolysaccharides and neurotransmitters) that could pass through the intestinal and blood-brain barriers and reach the central nervous system (CNS), increasing the risk of developing AD. Studies in animal and human models have shown that there is a significant relationship between dysbiosis and AD. Definitely, the health of the CNS depends on the health of the intestinal microbiota and, therefore, the possible treatments for AD mainly focus on the modulation of the gut microbiota using probiotics, prebiotics, fecal microbiota transplant and physical exercise. All of them seem to be effective, but more studies in this field are necessary.

Key words: Alzheimer's disease, dysbiosis, microbiota, microbiota-gut-brain axis, neuroinflammation.

ABREVIATURAS:

Ab: anticuerpos

AGCC: ácidos grasos de cadena corta

ApoE: apolipoproteína E

BHC: barrera hematoencefálica

DM2: diabetes mellitus tipo 2

EA: enfermedad de Alzheimer

G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos

GABA: ácido gamma-amino butírico

GIP: polipéptido inhibidor gástrico

GLP-1: péptido similar al glucagón-1

HSV1: virus del herpes simple tipo 1

HTA: hipertensión arterial

IL: interleucina

LPS: lipopolisacáridos

NF- κ B: factor nuclear κ B

RAGE: receptor para productos finales de glicación avanzada

SNC: sistema nervioso central

TGF: factor de crecimiento transformante

TLR: receptor *Toll like*

TNF: factor de necrosis tumoral

TREM2: receptor desencadenante de células de la microglía y mieloides-2

INTRODUCCIÓN

1. Enfermedades neurodegenerativas: enfermedad de Alzheimer

Las enfermedades neurodegenerativas son enfermedades de carácter progresivo y crónico que producen deterioro en las neuronas e incluso la muerte. Afectan principalmente al movimiento, ataxia y a las funciones cognitivas del cerebro, demencias (*Programme Neurodegenerative Disease Research*, 2019).

50 millones de personas en el mundo padecen demencia siendo el alzhéimer la causa en el 60-70% de los casos según la Organización Mundial de la Salud. La enfermedad de Alzheimer (EA) constituye el principal tipo de demencia debido al fuerte deterioro cognitivo, que conlleva la pérdida de memoria progresiva y trastornos conductuales, causando en el enfermo una dependencia funcional (*World Health Organisation*, 2017).

1.1. Patogénesis de la enfermedad de Alzheimer

La EA es una de las enfermedades más comunes en personas de edad avanzada en todo el mundo. Suele manifestarse a partir de los 65 años, no obstante puede aparecer antes en cuyo caso se denomina alzhéimer precoz (1-5% de los casos) (Reitz y Mayeux, 2014).

El primero en caracterizar la EA fue Alois Alzheimer en 1907. Describió los síntomas de Auguste Deter, una mujer de 51 años afectada por demencia. Tras su muerte realizó un examen del cerebro encontrando: placas seniles, ovillos neurofibrilares y presencia de proteína β -amiloide. Actualmente estas son las características neuropatológicas de la EA (Bondi *et al.*, 2017).

La aparición de placas seniles y ovillos neurofibrilares ocurre de manera natural con la edad. Cuando hay un exceso constituye la evidencia histopatológica de EA. Las placas seniles son un acúmulo extracelular de proteína β -amiloide rodeada de neuritas distróficas. Los ovillos neurofibrilares tienen una localización intracelular, son unas estructuras filamentosas compuestas de proteína tau hiperfosforilada que se extiende por toda la neurona (Fig. 1). El aumento anormal de la proteína tau y β -amiloide causa toxicidad en las neuronas y se acaba extendiendo por todo el cerebro (Barragán *et al.*, 2019). Además la EA también se caracteriza por una pérdida de sinapsis y un fuerte deterioro neuronal (Cummings *et al.*, 2002).

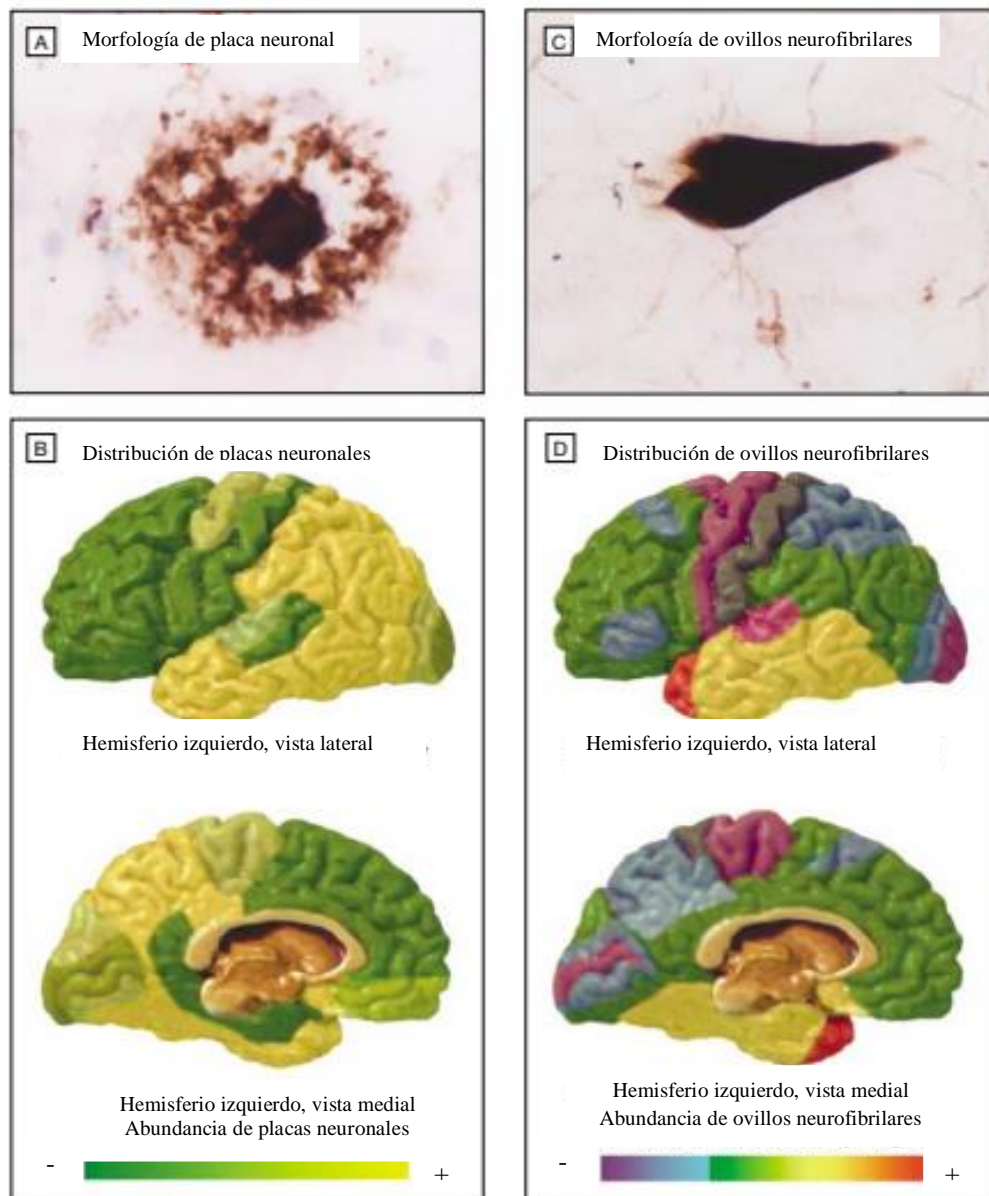


Figura 1: Placas neuronales y ovillos neurofibrilares: morfología (A y C) y distribución en el córtex cerebral (B y D) (Cummings *et al.*, 2002).

1.2. Agentes causales de la enfermedad de Alzheimer

Por el momento la causa de la EA permanece desconocida. Es cierto que hay evidencias de que la EA tiene un factor hereditario importante, siendo el doble de probable desarrollarla si algún familiar cercano la tiene y va aumentando el riesgo cuantos más familiares estén afectados (Barragán *et al.*, 2019). El gen para la apolipoproteína E (ApoE) es el más común de susceptibilidad en la EA. Tiene tres alelos diferentes: $\epsilon 2$ es un alelo protector, $\epsilon 3$ se considera un alelo neutro y $\epsilon 4$ que se relaciona con un mayor riesgo de EA (Reitz *et al.*, 2011; Silva *et al.*, 2019).

Hasta ahora se daba por hecho que la edad avanzada, los antecedentes familiares y genes de susceptibilidad eran los principales factores de riesgo, sin embargo el rápido aumento de la EA en la población no se puede explicar solo atendiendo a la genética, lo que lleva a pensar que los factores ambientales también juegan un papel crucial (Hu *et al.*, 2016). Los caracteres hereditarios son inherentes al individuo pero los factores de riesgo ambiental son determinantes en el desarrollo de ciertas enfermedades. Cuando la predisposición genética y el componente ambiental interactúan aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad, existiendo una mayor susceptibilidad. En el caso de la EA, existen varios estudios epidemiológicos que revelan una interacción entre el alelo ApoE4 y diversos factores ambientales (Lyndsay *et al.*, 2002; Campdelacreu, 2012; Hu *et al.*, 2016; Bondi *et al.*, 2017; Barragán *et al.*, 2019; Serrano-Pozo y Growdon, 2019).

Considerando todos estos aspectos, los principales factores de riesgo descritos son:

- Enfermedades cerebrovasculares: diferentes daños como infartos hemorrágicos, infartos corticales isquémicos, vasculopatías y otras patologías similares pueden inducir cambios que aumentan el riesgo de padecer demencia (Silva *et al.*, 2019). Se pueden ver afectadas regiones del cerebro vinculadas a la memoria, respuestas inflamatorias que provocan daños cognitivos y/o sobreexpresión de quinasas que desencadenan apoptosis neuronal (Fig. 2) (Reitz y Mayeux, 2014).
- Hipertensión arterial (HTA): numerosos estudios afirman que hay una relación significativa entre la HTA en edades medias (40-64 años) y padecer un deterioro cognitivo en edades más avanzadas. Debido a que la hipertensión causa daños en la barrera hematoencefálica (BHE) originando extravasación de proteínas cerebrales que ocasiona daño cerebral, pérdida de sinapsis, apoptosis, aumento de anticuerpos y un fuerte deterioro cognitivo (Fig. 2). En cambio padecer HTA en edades avanzadas no parece ser un problema, incluso puede ser beneficioso. Con la edad y/o padeciendo EA es común la hipotensión: se endurecen los vasos, suele haber pérdida de peso y se altera la autorregulación del sistema circulatorio (Campdelacreu, 2012).
- Diabetes mellitus tipo 2 (DM2): estudios demuestran que concentraciones altas de insulina se asocian con un mayor riesgo de padecer EA. Cuando la insulina llega al cerebro puede haber un aumento de anticuerpos y placas β -amiloides que son claves en la patogénesis de la EA (Fig. 2) (Crous-Bou *et al.*, 2017). Además, se ha visto que

una proporción significativa de pacientes con DM2 son portadores del alelo ApoE4 (Campdelacreu, 2012).

- **Peso corporal:** diversos estudios desvelan que tanto el exceso como el déficit de peso corporal en edades medias están relacionados con un mayor riesgo de padecer EA y otro tipo de enfermedades de carácter neurodegenerativo (Fig. 2) (Reitz *et al.*, 2011).
- **Colesterol:** parece existir una relación entre elevados niveles de colesterol en edades medias y un mayor riesgo de desarrollar EA. No está clara la relación entre la hipercolesterolemia y el desarrollo de EA pero todo apunta a la influencia del colesterol en enfermedades cardiovasculares (Serrano-Pozo y Growdon, 2019).
- **Tabaquismo:** en consecuencia se generan radicales libres que provocan estrés oxidativo y se ve afectado el sistema inmune generando inflamación. También se relaciona el tabaquismo con enfermedades cerebrovasculares (Crous-Bou *et al.*, 2017). Por otra parte, hay evidencias de que la nicotina del tabaco puede tener un efecto protector (en el marco de la EA) ya que hace que aumenten los receptores de acetilcolina nicotínicos que se pierden durante la EA (Reitz y Mayeux, 2014).
- **Sedentarismo:** parece haber una relación entre la actividad física y el menor riesgo de tener EA. Se ha demostrado que en sujetos sedentarios de edad avanzada que aumentan su actividad física, hay una mejora en ciertas habilidades cognitivas pero no hay certeza de que reduzca o retrase la EA (Lautenschlager *et al.*, 2008).
- **Dieta:** la dieta no parece ser muy determinante de forma directa en el desarrollo de la EA pero sí es clave en el desarrollo de otras patologías que sí influyen en la EA, como la mencionada DM2, colesterol, obesidad o hipertensión (Reitz *et al.*, 2011; Mendiola-Precoma *et al.*, 2016).
- **Actividad intelectual:** tanto en personas jóvenes como en edades más avanzadas se ha visto que hay una menor incidencia de EA cuanto más se ejercita el cerebro. La lectura, los juegos y el aprendizaje son unos buenos aliados contra la EA (Reitz y Mayeux, 2014).

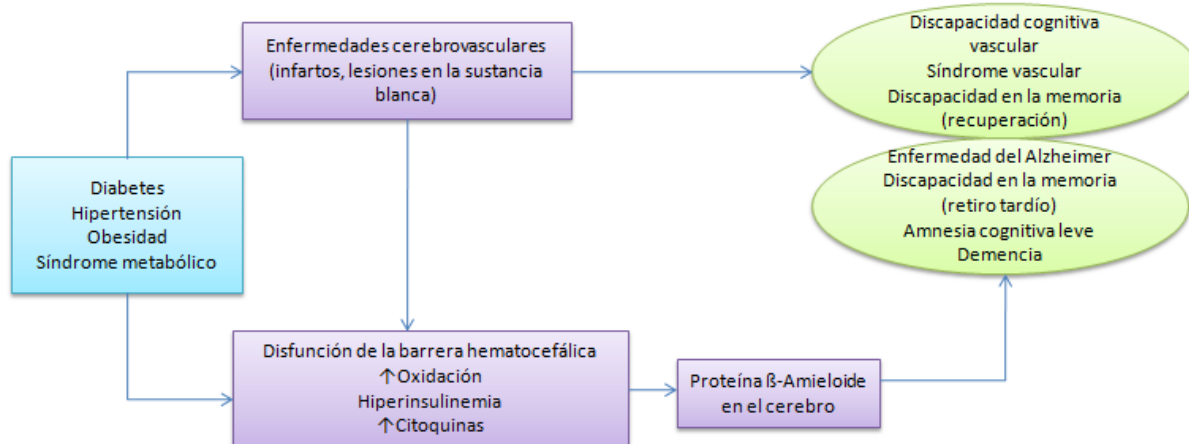


Figura 2: Principales mecanismos de interacción entre factores de riesgo vascular y disfunción cognitiva: enfermedades cerebrovasculares y acúmulos de proteína β -Amiloide. Esquema adaptado al castellano de Reitz *et al.*, 2011.

A parte de todos los factores anteriormente nombrados, que son los de mayor importancia, hay otros como pueden ser la exposición a tóxicos tales como pesticidas, el consumo de café y té, la concentración de estrógenos en premenopausia y edad avanzad, depresión, entre otros. El conjunto de todos estos factores de riesgo, por separado o de manera aditiva, hace que aumente la probabilidad de desarrollar EA (Bellou *et al.*, 2016). Mientras que una dieta equilibrada, práctica regular de ejercicio, consumo de alcohol de manera moderada, no fumar y la presencia del alelo APOE ϵ 2 parecen ser factores que disminuyen el riesgo de EA (Hersi *et al.*, 2017)

En los últimos años, otro factor importante que se podría asociar al desarrollo de EA es la alteración en la composición de microorganismos presentes en nuestro cuerpo. El 95% de estos microorganismos está concentrado en el intestino, es lo que se conoce como microbiota intestinal. La microbiota intestinal parece estar relacionada con enfermedades como la obesidad, DM2, hipertensión, depresión, síndrome metabólico (Hu *et al.*, 2016). Todas ellas tienen en común que son factores de riesgo de la EA. En vista de estas evidencias, las líneas de investigación sugieren que las enfermedades neurodegenerativas (entre ellas la EA) podrían tener una relación con la alteración en la composición de la microbiota intestinal. En condiciones normales la microbiota se encuentra en equilibrio, pero ésta puede alterarse por acción de distintos factores tanto externos como internos dando lugar a un desequilibrio, fenómeno que se conoce como disbiosis intestinal. Está condición se relaciona con la aparición de enfermedades como la EA (Giau *et al.*, 2018).

2. Microbiota intestinal

Se entiende por microbiota intestinal la comunidad de microorganismos presentes de manera natural en el intestino. Consta de 10^{14} microorganismos de al menos 1.000 especies diferentes superando el número de células humanas en 100:1 (Hill *et al.*, 2014).

La relación simbiótica que existe entre la microbiota y el cuerpo humano hace que podamos entender el conjunto como si de un “superorganismo” se tratara, llevando a cabo funciones inmunes y metabólicas de manera conjunta. Esta relación es tan estrecha que resulta difícil hablar del uno sin el otro (Rinninella *et al.*, 2019).

2.1. Composición de la microbiota intestinal en el individuo sano

La microbiota intestinal está constituida en su mayoría por bacterias pero también hay hongos y virus. Los filos con más presencia son: *Firmicutes* (51%) y *Bacteroidetes* (48%) (Giau *et al.*, 2018). El 1% restante se encuentra repartido entre los filos *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Fusobacteria*, *Cianobacteria*, *Actinobacteria* y *Spirochaetae*. También aparecen varias especies de hongos, virus y protozoos (Hill *et al.*, 2014; Wang y Wang, 2016).

Existe una enorme variabilidad interindividual. Estas diferencias se deben a diversos factores como son: el tipo de parto, si ha habido o no lactancia materna y cuánto ha durado esta, la dieta, el nivel cultural, el consumo de antibióticos, frecuencia con que se practica ejercicio, entre otros (Szablewski, 2017). Debido a la enorme diversidad de factores que influyen en ella no hay una microbiota “tipo” que sea la mejor, pero sí que debe existir un equilibrio que permita realizar las funciones metabólicas e inmunes de manera óptima para poder considerar a un individuo como sano (Rinninella *et al.*, 2019).

Dentro del mismo individuo la microbiota varía dependiendo de la zona intestinal que analicemos. Las diferentes regiones del intestino difieren tanto anatómica como fisiológicamente. El intestino delgado está menos colonizado por microorganismos. Debido a su cercanía con el estómago, que libera una gran cantidad de jugos gástricos, el pH del intestino delgado es bastante ácido, además el tiempo de tránsito es muy rápido (cada 3-5 horas). Ambos factores hacen que esta región del intestino sea un entorno más hostil para los microorganismos. En cambio, en el intestino grueso el tránsito es mucho más lento y el pH se neutraliza más y por ello la comunidad de microorganismos aquí es mucho mayor. La

abundancia máxima se alcanza en el colon donde hay una dominancia clara de los microorganismos anaerobios estrictos (Passos y Morales-Filho, 2017; Rinninella *et al.*, 2019).

2.2. Evolución de la microbiota a lo largo de la vida del individuo

Hasta hace no mucho se pensaba que al nacer nuestro intestino estaba libre de microorganismos pero inmediatamente estos empezaban a colonizarlo estableciendo una relación simbiótica tan importante como necesaria. Sin embargo, se ha detectado la presencia de microorganismos en el meconio, la placenta y el cordón umbilical sugiriendo por tanto, que la colonización del tracto gastrointestinal comienza antes del nacimiento y posteriormente continua su diversificación (Neu, 2016; Wang y Wang, 2016).

Los microorganismos revisten la luz del intestino protegiéndonos de patógenos, facilitando y permitiendo la asimilación de ciertos nutrientes (Nishida *et al.*, 2019). La microbiota va aumentando en diversidad hasta convertirse en la “adulta” que a los 3 años de edad ya está prácticamente formada (Passos y Morales-Filho, 2017; Giau *et al.*, 2018). Dependiendo de la calidad de la microbiota durante su formación (infancia) y maduración (adolescencia), se determinan aspectos de salud física y mental en la edad adulta. A pesar de tener una microbiota relativamente sana hay factores ambientales que pueden deteriorarla como son: el consumo de antibióticos, el estrés, las infecciones, el consumo de drogas, etc. (Hu *et al.*, 2016).

Finalmente, a partir de los 70 años se ha observado una disminución en la diversidad de la microbiota, lo cual puede explicar la existencia de un sistema inmune más sensible y una absorción de nutrientes más pobre (Kim y Jazwinski, 2019).

2.3. Funciones de la microbiota intestinal

Es tan estrecha la relación que existe entre el cuerpo humano y la microbiota intestinal, que esta última se puede considerar un “órgano metabólico con funciones en la nutrición, la regulación de la inmunidad y la inflamación sistémica” como apunta Icaza-Chávez (2013).

- **Función metabólica:** los organismos de la microbiota liberan enzimas que hacen posible degradar polisacáridos que no pueden ser digeridos por las propias del cuerpo humano, como es el caso de la fibra, y que necesitan ser transformados a unidades más pequeñas como monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Además,

algunos de estos productos son importantes en la modulación del sistema nervioso como es el caso del ácido gamma-amino butírico (GABA) (Giau *et al.*, 2018).

- Defensa: la concentración de AGCC en el intestino y en el torrente sanguíneo es determinante para el correcto funcionamiento del sistema inmune del hospedador (Icaza-Chávez, 2013). Además la microbiota reviste la luz del tracto intestinal evitando que pasen patógenos o sustancias nocivas a través de la barrera epitelial y asegurando el bienestar de la misma (Giau *et al.*, 2018).

3. Eje microbiota-intestino-cerebro y relación con la enfermedad de Alzheimer

La composición de la microbiota intestinal es clave puesto que existe una comunicación a través del eje microbiota-intestino-cerebro mediante el cual la microbiota es capaz de regular ciertos aspectos de la actividad cerebral y viceversa (Hu *et al.*, 2016).

La alteración en la composición de la microbiota intestinal (disbiosis) conlleva un cambio en la integridad de la barrera intestinal que puede hacerse más permeable. Si esto ocurre, concentraciones elevadas de metabolitos proinflamatorios pueden pasar a través de ella y de la BHE permitiendo su llegada al cerebro a través del torrente sanguíneo. Esta situación se hace más patente en edades avanzadas debido a la disminución en la diversidad de la microbiota (Kim y Jazwinski, 2019). Estos acontecimientos parecen ser determinantes en el origen y evolución de la EA y otras enfermedades de carácter neurodegenerativo (Jiang *et al.*, 2017).

El eje microbiota-intestino-cerebro tiene un carácter bidireccional y actúa a diferentes niveles: nervioso, endocrino, inmune y metabólico (Fig. 3). Cuando la microbiota intestinal se ve afectada por disbiosis se produce una inflamación generalizada por la síntesis de citocinas proinflamatorias y la presencia de endotoxinas bacterianas como son los lipopolisacáridos (LPS). Esta inflamación es la que provoca que sea más permeable la barrera intestinal y se escapen productos metabólicos de las bacterias que pueden actuar como moléculas de señalización. Dependiendo de qué sustancias se liberen habrá diferentes consecuencias en el sistema nervioso central (SNC). Muchas de ellas están ligadas con el desarrollo de la EA (Giau *et al.*, 2018).

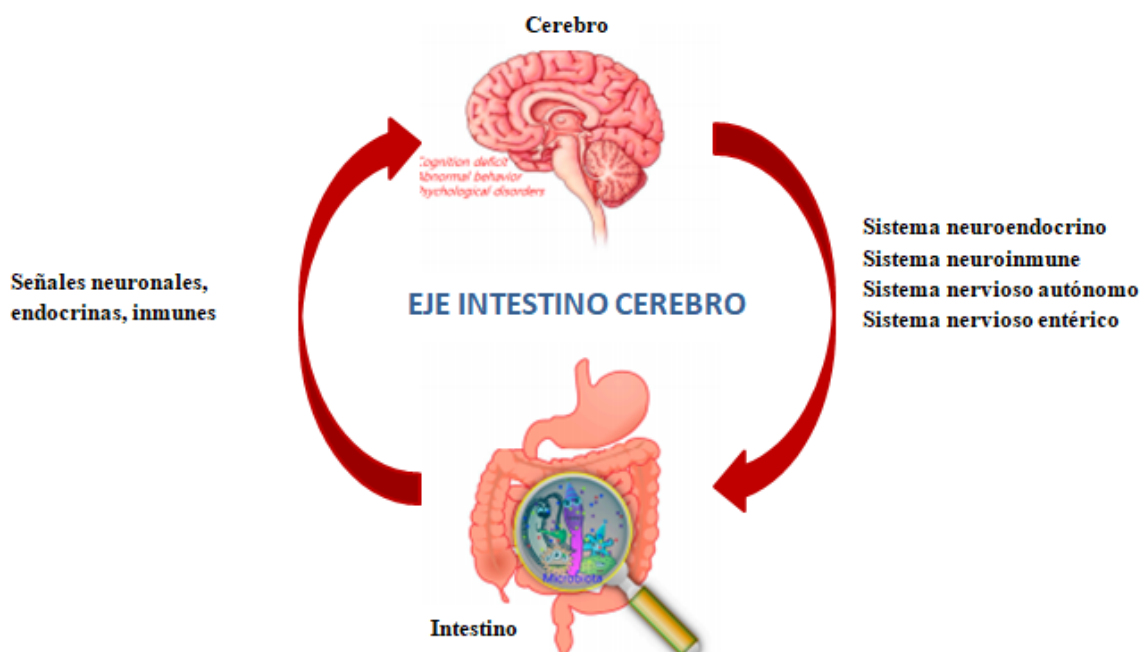


Figura 3: Regulación a tres niveles (hormonal, neuronal e inmunológico) de la señalización bidireccional del eje intestino-cerebro. Imagen adaptada de Giau *et al.*, 2018.

OBJETIVO

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica es poner de manifiesto las evidencias científicas que hay hasta la fecha de la relación que existe entre la microbiota intestinal y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Así como mostrar las diferentes alternativas terapéuticas que existen para el tratamiento de esta enfermedad basadas en la modulación de la microbiota intestinal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este Trabajo de Fin de Grado de carácter bibliográfico se han usado las principales bases de datos de libre acceso que recogen publicaciones de carácter científico:

- *Google scholar* (Dominio: <https://scholar.google.es/>).
- *Pub Med* (Dominio: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Estos han sido los principales recursos empleados en la obtención de información. Además se han consultado otras fuentes como la Organización Mundial de la Salud y otras *web* relacionadas con el tema de interés.

Para la parte de la introducción en ambos portales se emplearon las palabras clave *microbiota*, *gut*, *Alzheimer disease*, *risk factors*. El filtro establecido fue por orden de relevancia. También se procuró que fueran publicaciones recientes como criterio general a excepción de aquellas

que asentaban bases de conocimiento necesario para la correcta realización del trabajo. Todos los resultados fueron artículos científicos.

Para la parte de resultados y discusión se continuó con la metodología anterior. Prácticamente todos los artículos científicos consultados para la primera parte contenían experimentos y estudios que se usaron en este apartado. Además se realizó una búsqueda más intensiva para obtención de artículos que aportaran más estudios y así obtener información más concreta para este apartado.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Microbiota intestinal y enfermedad de Alzheimer

Como ya se ha mencionado, el problema surge cuando hay disbiosis intestinal y unos microorganismos empiezan a ocupar el nicho de otros alterándose por completo la homeostasis de la microbiota (Szablewski, 2017; Shen, 2017).

Al analizarla composición de la microbiota de pacientes con EA se ha visto que las bacterias que producen metabolitos antiinflamatorios disminuyen y las bacterias dominantes en la microbiota intestinal son los filos *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, y los géneros *Escherichia* y *Shigella*. Estos microorganismos alteran la relación entre metabolitos antiinflamatorios y proinflamatorios presente en individuos sanos (Bostanciklioglu, 2019). Como consecuencia, este desequilibrio provoca que aumenten los metabolitos con actividad proinflamatoria, que pasan a la sangre provocando una inflamación sistémica que afecta también al SNC. Se produce una neuroinflamación mediada por una concentración elevada de citocinas proinflamatorias. Estos datos apoyan la hipótesis que la composición de la microbiota influye en la patogenia de la EA (Pistollato *et al.*, 2016; Jiang *et al.*, 2017; Mancuso y Santangelo, 2017; Giau *et al.*, 2018; Bostanciklioglu, 2019; Kowalski y Mulak, 2019).

1.1. Procesos patogénicos de la enfermedad de Alzheimer asociados a la microbiota

Los procesos patogénicos que vinculan la disbiosis con la EA son diversos y complejos porque hay multitud de interacciones en el eje microbiota-intestino-cerebro. De manera simplificada, cuando hay disbiosis los principales metabolitos proinflamatorios liberados por las bacterias son amiloides y LPS. Su aumento provoca inflamación y permeabilización de la barrera intestinal. Si estos metabolitos consiguen pasar a la sangre se produce una inflamación

sistémica, se permeabiliza la BHE y llegan hasta el SNC. En consecuencia se origina neuroinflamación, característica de la EA (Kowalski y Mulak, 2019). Además, de manera análoga, pueden intervenir factores externos como infecciones bacterianas y víricas. Ocasionando una situación de disbiosis que desencadena el mismo proceso originando las mismas consecuencias y por tanto aumentando el riesgo de EA (Szablewsky, 2017).

1.1.1. Amiloides bacterianos

En la microbiota hay una gran diversidad de bacterias y muchas de ellas generan amiloides. Estos son un producto tóxico bacteriano que sirve para mantener a las bacterias unidas formando una biopelícula a modo de protección. Los amiloides bacterianos son muy similares a los amiloides endógenos del SNC, es lo que se conoce como mimetismo molecular (Kowalski y Mulak, 2019).

Cuando hay disbiosis especies productoras de amiloides dominan sobre otras. *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Salmonella typhimurium*, *Bacillus subtilis*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Staphylococcus aureus* son algunos ejemplos (Pistollato *et al.*, 2016).

Si la barrera intestinal se hace más permeable los amiloides bacterianos pueden atravesarla y transportarse por el torrente sanguíneo hasta el SNC depositándose en el cerebro. Son proteínas de carácter priónico que inducen a un plegamiento incorrecto de proteínas neuronales y en consecuencia se forman agregados fibrilares de proteína β -amiloide propios de la patología de la EA (Jiang *et al.*, 2017).

Cuando los niveles de amiloides bacterianos son elevados aumenta la respuesta del sistema inmune innato. El sistema inmune no discrimina entre los amiloides bacterianos y los del SNC, provocando graves respuestas de reacción autoinmune y en consecuencia una neuroinflamación. Por tanto las alteraciones en la composición de la microbiota modulan los niveles de amiloides bacterianos presentes en sangre y en SNC. En último término son desencadenante y/o agravante de EA (Bostanciklioglu, 2019).

Los amiloides pueden causar un incremento de las especies reactivas de oxígeno y la activación del factor nuclear κ B (NF- κ B). Esto regula positivamente el microRNA-34a de carácter proinflamatorio, que a su vez regula negativamente la expresión del receptor desencadenante de células de la microglía y mieloides-2 (TREM2). Finalmente lleva a un deterioro de la fagocitosis y una acumulación de péptidos β -amiloides en el cerebro (Pistollato *et al.*, 2016).

En un estudio llevado a cabo en ratas se usaron dos cepas de *E. coli*, una producía curli (péptido amiloide) y la otra no tenía esa capacidad. Las ratas con curli tenían una mayor presencia de sustancias inflamatorias como receptor *Toll like 2* (TLR2), interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral (TNF) lo cual demuestra una relación entre la neuroinflamación y los amiloides secretados por bacterias de la microbiota intestinal. Además, en las ratas con la cepa *E. coli* productora de curli se observó un aumento en la gliosis en comparación con las que no lo producían, indicativo de un aumento de lesiones cerebrales que conlleva un deterioro cognitivo (Tabla 1) (Kowalski y Mulak, 2019).

Mancuso y Santangelo en un estudio llevado a cabo con ratones transgénicos con EA observaron una marcada reducción de los filos *Firmicutes* y *Actinobacteria*, mientras que *Tenericutes* y *Bacteroidetes* aumentaban (Tabla 1). Constando que cuando hay disbiosis dominan filos como *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, y los géneros *Escherichia* y *Shigella* que son principales productores de amiloides y que estos están relacionados con la EA (Mancuso y Santangelo, 2017).

Otro estudio llevado a cabo en ratones reveló que la existencia de depósitos amiloides y graves lesiones intestinales coincidían con la aparición de diferencias en la composición de la microbiota fecal entre los ratones con EA y sin ella (Tabla 1) (Zhang *et al.*, 2017).

Por otro lado, en un estudio con humanos se escogieron 83 individuos de los cuales 39 eran hombres y 44 mujeres con una edad media de 70 años. 40 de ellos eran amiloide positivo y tenían funciones cognitivas dañadas, 33 eran amiloide negativo con deterioro cognitivo y como control se usaron 10 individuos amiloide negativo sin deterioro cognitivo, es decir sujetos cognitivamente saludables. Los pacientes amiloide positivo tenían menor abundancia de *Eubacterium rectale* y mayor abundancia de *Escherichia* y *Shigella* que los individuos amiloide negativo. Estos resultados se relacionan con un aumento de citocinas proinflamatorias como IL-1 e IL-6 en los sujetos amiloide positivo en comparación con los negativos y los controles. Y con una disminución de IL-10, con funciones antiinflamatorias, respecto a los pacientes amiloide negativo. Además, se ha visto una correlación significativa positiva entre la concentración de citocinas proinflamatorias y la presencia de *Escherichia* y *Shigella* y negativa con *E. rectale* (Tabla 1) (Mancuso y Santangelo, 2017; Bostanciklioglu, 2019).

1.1.2. Lipopolisacáridos

El lipopolisacárido (LPS) es el componente principal de la pared celular de bacterias Gram-negativas. Es una endotoxina que actúa de manera similar a los amiloides bacterianos, en condiciones de permeabilidad son capaces de atravesar la barrera intestinal, la BHE y desencadenar reacciones de autoinmunidad en el SNC (Szablewski, 2017). Activan el receptor para productos finales de glicación avanzada (RAGE) y el receptor TLR4 que originan respuestas inflamatorias crónicas características de la EA (Sochocka *et al.*, 2019).

La administración vía intraperitoneal de LPS en ratones provoca un aumento de agregaciones β -amiloides cerebrales propias de la patogenia de la EA. Estas se disponen en la zona del hipocampo, principal responsable de la memoria, y provocan trastornos cognitivos (Tabla 1) (Hu *et al.*, 2016; Jiang *et al.*, 2017).

Estudios *in vitro* han demostrado que el LPS induce la formación de péptidos amiloides fibrilares demostrando así su vinculación con la EA (Tabla 1) (Jiang *et al.*, 2017).

El LPS activa los receptores TLR4 mediante interacciones con CD14 e induce una respuesta inflamatoria. Estudios llevados a cabo en pacientes han descrito la existencia de una mayor concentración de LPS plasmática en los pacientes con EA en comparación con los sujetos sanos (Hu *et al.*, 2016).

Otro estudio en humanos demostró que el LPS de *Bacteroides fragilis* induce la expresión del factor de transcripción proinflamatorio NF- κ B, principal inductor de la neuroinflamación en EA (Tabla 1) (Jiang *et al.*, 2017).

1.1.3. Inflamación y disfunción de la barrera intestinal

La barrera intestinal y la BHE se vuelven más permeables con la edad, por ello se deduce que es más fácil para los amiloides y el LPS atravesarla en edades avanzadas. Cuando estas sustancias son reconocidas por las células del sistema inmunitario innato (complejo TLR4-CD14) se produce una liberación de citocinas proinflamatorias que provocan una inflamación crónica. Este acontecimiento es una característica de la EA (Luca *et al.*, 2019).

Una manera de medir el nivel de inflamación intestinal y por ende su permeabilidad es valorar la concentración de calprotectina presente en las heces. La calprotectina es una proteína de unión a calcio con propiedades antimicrobianas. Los pacientes con EA tienen elevados niveles de calprotectina en el SNC (líquido cefalorraquídeo y cerebro) lo que demuestra la

existencia de una inflamación sistémica. Además el 70% de los pacientes con EA tenían unos niveles de calprotectina fecal por encima de lo normal asociados a inflamación intestinal (Tabla 1) (Kowalski y Mulak, 2019).

La disbiosis intestinal es la responsable de la inflamación y el aumento de permeabilidad que sufre la barrera intestinal. Además este desequilibrio altera la composición de la mucosa intestinal y las sustancias proinflamatorias que liberan algunas bacterias dañan la integridad epitelial haciendo la barrera intestinal más permeable. Cuando esto ocurre sustancias potencialmente dañinas son capaces de extravasarse y llegar al torrente sanguíneo lo que permite que se distribuyan por todo el cuerpo (Bostanciklioglu, 2019).

El intestino, por tanto, es clave en la transmisión de moléculas nocivas, entre ellas ciertas proteínas priónicas como son los amiloides. Mediante introducción oral de priones se ha visto que estos son capaces de resistir la digestión e incorporarse a células del epitelio intestinal. Interactúan con células del sistema inmune (dendríticas o macrófagos) y pueden acumularse en las placas de Peyer, tejido linfático involucrado en la inmunidad de las mucosas intestinales. Mediante los canales endocrinos, inmunes y humorales los priones se pueden propagar por el eje intestino-cerebro y ser determinantes en la EA (Pistollato *et al.*, 2016).

Cuando hay disbiosis y la membrana es altamente permeable también pasan sustancias que actúan como neurotransmisores. Microorganismos como *Lactobacillus brevis* y *Bifidobacterium dentium* son los principales productores GABA en el intestino. GABA es el neurotransmisor con función inhibitoria por excelencia del SNC en humanos. La concentración de GABA en el intestino y en el SNC está claramente relacionada. Si la microbiota cuenta con baja presencia de estas dos bacterias, los niveles intestinales de GABA se ven disminuidos y por tanto los niveles en el SNC también. El GABA es muy importante para el correcto funcionamiento de la neuroregulación. Los niveles de GABA en pacientes que sufren EA son mucho más bajos que en pacientes sin la enfermedad, sobre todo en la corteza frontal, temporal y parietal (Szablewski, 2017).

1.1.4. Neuroinflamación

La neuroinflamación es un síntoma definitorio de EA. El concepto hace referencia a la producción continuada por parte de las neuronas de sustancias que favorecen la inflamación y la respuesta inmune (Angelucci *et al.*, 2019). En condiciones normales el aclaramiento de las sustancias tóxicas que llegan al cerebro es muy eficiente, el sistema inmune innato promueve

su fagocitosis mediante interacciones CD14 y TLR4. Pero esta reacción inmune puede ser perjudicial si es continuada como ocurren en los pacientes de EA que tienen la microglía y los astrocitos alterados (Calsolaro y Edison, 2016; Kowalski y Mulak, 2019).

Cuando hay disbiosis intestinal comienzan a llegar al cerebro un exceso de amiloides bacterianos y LPS de manera que la vía de aclaramiento de estas sustancias no funciona correctamente. Se forman depósitos del péptido β -amiloide y esto hace que la microglía y los astrocitos empiecen a secretar grandes cantidades de citocinas. Las citocinas están directamente relacionadas con el proceso de neuroinflamación. Estudios llevados a cabo en pacientes con EA describen la existencia de concentraciones elevadas de citocinas inflamatorias como IL-1 β y TNF en dichos pacientes. Además se sabe que la activación de la microglía está vinculada con la secreción de IL-1, IL-6, TNF- α y factor de crecimiento transformante (TGF)- β (Tabla 1) (Giau *et al.*, 2018; Angelucci *et al.*, 2019).

Se ha visto que la exposición continuada a LPS en ratones origina una activación microglial sostenida y en consecuencia hay grandes concentraciones de citocinas proinflamatorias que inducen un estado de neuroinflamación similar al que se produce en la EA (Tabla 1) (Kowalski y Mulak, 2019).

1.1.5. Procesos infecciosos y enfermedad de Alzheimer

Se ha encontrado una relación entre la existencia de infecciones producidas por bacterias y virus y el desarrollo de EA. *Helicobacter pylori* es una bacteria del tracto gastrointestinal capaz de originar graves lesiones en la mucosa y el epitelio. Esta bacteria está fuertemente relacionada con la EA. En un estudio clínico los resultados fueron claros, *H. pylori* estaba presente en el 88% de pacientes con EA mientras que en sujetos sanos solo se encontró en un 48%. Además cuando se eliminó la bacteria mediante antibióticos en el grupo con EA sus capacidades cognitivas resultaron mejoradas (Tabla 1) (Aguayo *et al.*, 2018). No se sabe cómo influye *H. pylori* en la patogenia de la EA pero todo apunta a un aumento en citocinas proinflamatorias (TNF- α , TGF- β e interleucinas) implicadas en la patogenia de la EA (Szablewsky, 2017).

Otro estudio mostró que los niveles plasmáticos de amiloides fueron significativamente más altos en pacientes de EA infectados con *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia pneumoniae* y *H. pylori* respecto a los individuos sanos (Angelucci *et al.*, 2019).

Infecciones asociadas a malos hábitos de higiene como puede ser la periodontitis también se han visto relacionadas con la EA. No son muchos los estudios que existen al respecto pero los resultados revelan que los pacientes con EA tienen niveles séricos elevados de anticuerpos para bacterias de la periodontitis (Kowalski y Mulak, 2019). Además hay un vínculo entre la microbiota bucal y la intestinal. Los individuos con periodontitis tragan saliva con gran carga de bacterias de los filos *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Spirochaetes* y *Bacteroidetes*, que llegan al intestino y pueden fomentar la disbiosis intestinal (Sochocka *et al.*, 2019).

Los virus también son un componente de la microbiota intestinal. Muchos estudios han demostrado una correlación entre el virus del herpes simple tipo 1 (HSV1) y el desarrollo de la enfermedad, especialmente en sujetos portadores del alelo ApoE-ε4 (Tabla 1). También se han encontrado indicios que involucran a *Cytomegalovirus* y el virus varicela-zóster (Angelucci *et al.*, 2019). En un estudio llevado a cabo en pacientes con EA se observó que el 90% de los mismos presentaban ADN de HSV1 en las placas amiloides (Tabla 1) (Szablewsky, 2017).

En la Tabla 1 se recogen los estudios más relevantes comentados en el apartado de resultados y discusión que demuestran la relación entre la microbiota intestinal y la EA. Aparecen ordenados conforme a su mención en el texto.

Tabla 1. Características de los estudios más relevantes incluidos en el apartado microbiota intestinal y enfermedad de Alzheimer.

Referencia	Modelo	Metodología	Resultados
Kowalski y Mulak, 2019	Ratas	2 cepas de <i>E. coli</i> , una productora de amiloide y otra no	En presencia de amiloides: ↑ citocinas proinflamatorias ↑ lesiones cerebrales
Mancuso y Santangelo, 2017	Ratones	Ratones transgénicos con EA	↓ <i>Firmicutes</i> y <i>Atinobacteria</i> ↑ <i>Tenericutes</i> y <i>Bacteroidetes</i>
Zhang <i>et al.</i> , 2017	Ratones	Ratones con EA y sanos	Depósitos amiloides y lesiones intestinales → diferente composición de la microbiota individuos con y sin EA
Mancuso y Santangelo, 2017 Bostanciklioglu, 2019	Humanos	Pacientes: Amiloide + con deterioro cognitivo Amiloide – con deterioro cognitivo Amiloide – sanos (control)	Amiloide + → ↑ <i>Escherichia</i> y <i>Shigella</i> ↓ <i>E. rectale</i> , ↑ citocinas proinflamatorias y ↓ IL-10 (correlaciones significativas)
Hu <i>et al.</i> , 2016 Jiang <i>et al.</i> , 2017	Ratones	Administración intraperitoneal LPS	↑ agregados β-amiloides cerebrales
Jiang <i>et al.</i> , 2017	<i>In vitro</i>	Adición LPS	Formación de péptidos amiloides fibrilares
Jiang <i>et al.</i> , 2017	Humanos	LPS de <i>Bacteroides fragilis</i>	Expresión de NF-κB
Kowalski y Mulak,	Humanos	Presencia de calprotectina en	↑ calprotectina sistémica en pacientes

2019		pacientes de EA y sujetos sanos	EA (inflamación sistémica) ↑ calprotectina fecal en 70% pacientes (inflamación intestinal)
Giauet <i>et al.</i> , 2018 Angelucciet <i>et al.</i> , 2019	Humanos	Pacientes con EA	↑citocinas proinflamatorias
Kowalski y Mulak, 2019	Ratones	Exposición continuada LPS	Activación microglial sostenida y ↑de citocinas →neuroinflamación
Aguayo <i>et al.</i> , 2018	Humanos	Presencia de <i>H. pylori</i> en pacientes e individuos sanos	88% pacientes tenían la bacteria 48% sanos tenían la bacteria Al eliminar la bacteria mejora de capacidades cognitivas
Kowalski y Mulak, 2019	Humanos	Pacientes de EA y periodontitis	Los pacientes de EA tienen niveles elevados de Ab para bacterias de la periodontitis
Angelucci <i>et al.</i> , 2019	Humanos	Presencia de HSV1	Relacionada con EA sobretodo en sujetos portadores del alelo ApoE-ε4
Szablewsky, 2017	Humanos	Presencia de HSV1	90% de pacientes con EA tenía ADN HSV1 en placas amiloides

Ab: anticuerpos. EA: enfermedad de Alzheimer. HSV1: virus del herpes simple tipo 1. IL: interleucina. LPS: lipopolisacárido. NF-κB: factor nuclear κB.

2. Terapias y fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer mediante la modulación de la microbiota

Todos los indicios apuntan a que la EA es una enfermedad de carácter neurodegenerativo que se origina en el intestino a partir de una situación de disbiosis intestinal (Hu *et al.*, 2016; Jiang *et al.*, 2017; Bostanciklioglu, 2019; Sun *et al.*, 2019). Este reciente descubrimiento parece ser clave para el desarrollo de terapias y fármacos para el tratamiento de la EA. Las diferentes líneas de investigación se centran principalmente en la modulación de la microbiota intestinal mediante la suplementación de la dieta con probióticos o prebióticos, e intervenciones en la microbiota que permitan restablecer su estado de homeostasis necesario: mediante trasplante fecal o la práctica de ejercicio físico (Jiang *et al.*, 2017).

Parece ser que el estilo de vida actual; consumo de antibióticos y dietas con sobrecarga de grasas y azúcares está favoreciendo la aparición de diversas enfermedades como obesidad, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, colesterol o hipertensión arterial. Todas ellas están relacionadas con la alimentación y vinculadas con la aparición de la EA. Las investigaciones con el objetivo de conseguir terapias y fármacos se centran en controlar ciertos aspectos de la dieta y alteraciones que se producen en la microbiota para poder paliar el daño intestinal y todas las consecuencias derivadas que conlleva, como puede ser la EA (Sochocka *et al.*, 2019).

2.1. Probióticos

Los probióticos son bacterias que en cantidades adecuadas aportan un beneficio a su hospedador. Son bacterias que generalmente sintetizan productos antiinflamatorios y se relacionan con una microbiota sana (Sánchez *et al.*, 2017).

La administración de probióticos aumenta la síntesis de AGCC lo cual es prometedor en el tratamiento de EA. Se ha descrito que en ratones con EA tratados con probióticos se produce un aumento de hormonas beneficiosas para las funciones cognitivas como son la grelina, la leptina, el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) y el polipéptido inhibidor gástrico (GIP). Concretamente la grelina contrarresta el deterioro cognitivo de ratones con EA y la leptina protege del efecto tóxico de las agrupaciones β -amiloides. Por tanto es una realidad que la modulación de la microbiota mediante la administración de probióticos tiene efectos beneficiosos contra la EA (Tabla 2) (Distrutti *et al.*, 2014).

Los ratones tratados con probióticos tienen niveles más altos del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) que inhiben la concentración de citocinas proinflamatorias mediante respuesta inmune y disminuyen la deposición de β -amiloides mejorando las capacidades cognitivas de ratones con EA (Tabla 2) (Sochocka *et al.*, 2019).

En un estudio llevado a cabo con ratas donde se indujo diabetes se demostró que la dieta suplementada con probióticos inducía mejoras en la actividad sináptica y destreza cognitiva de estas (Tabla 2) (Furman *et al.*, 2015).

En ratones, el tratamiento con *Lactobacillus rhamnosus* y *Lactobacillus helveticus* como probióticos restableció el equilibrio intestinal deteriorado por *Citrobacter rodentium* observándose una mejora en la memoria (Tabla 2) (Jiau *et al.*, 2017). En otro estudio llevado a cabo también con ratones, utilizando como probiótico una cepa de *Lactobacillus fermentum* NS9 se observó un mejora de la memoria espacial debida a un desequilibrio en la composición de la microbiota causado por la ampicilina (Tabla 2) (Sarkar y Banerjee, 2019).

Por otro lado, en un estudio clínico se usaron cepas de *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. bifidum* y *L. fermentum* como probióticos y se vieron efectos positivos en las funciones cognitivas de pacientes con EA (Tabla 2) (Akbari *et al.*, 2016). Otro estudio llevado a cabo en ancianos reveló que el uso de *Bifidobacterium* como probiótico ocasionaba una disminución en citocinas proinflamatorias (Tabla 2) (Sarkar y Banerjee, 2019).

Se ha demostrado también que una dieta con suplementación de probióticos aporta mejoras significativas en el rendimiento cognitivo de pacientes con EA. Esta mejora parece tener relación con el equilibrio que se restablece en la microbiota además de otros efectos indirectos involucrados en la EA como el estrés oxidativo y la resistencia a insulina (Tabla 2) (Akbari *et al.*, 2016).

2.2. Prebióticos

El término prebiótico hace referencia a las sustancias de la dieta, cuya naturaleza específica ocasiona cambios en la composición y/o actividad de la microbiota del tracto gastrointestinal (favoreciendo las bacterias beneficiosas probióticas), además de proporcionar beneficios demostrables para la salud del consumidor. Principalmente es la fibra de los alimentos que ingerimos (Liu *et al.*, 2015).

Las dietas ricas en fibra son muy importantes porque en su proceso de degradación, mediante fermentación bacteriana, se forman los AGCC. Un estudio demostró que las habilidades cognitivas de niños con dietas ricas en fibra eran significativamente mejores respecto a los que llevaban una dieta más pobre en este nutriente (Tabla 2) (Sochocka *et al.*, 2019).

La alimentación con prebióticos, probióticos y otros nutrientes importantes (como vitaminas y omega-3) retrasa el deterioro cognitivo y en consecuencia disminuye el riesgo de padecer EA (Tabla 2) (Angelucci *et al.*, 2019). Esto se ha demostrado en ratones tratados con prebióticos. Se usaron oligosacáridos extraídos de la planta *Morinda officinalis*. Los ratones muestran un mejor rendimiento cognitivo y una disminución de placas de β -amiloide en el hipocampo que suele ser la zona más afectada en la EA (Tabla 2) (Chen *et al.*, 2017).

2.3. Trasplante fecal

El vínculo demostrado que existe en el eje microbiota-intestino-cerebro hace que cada vez surjan más terapias enfocadas hacia el trasplante de microbiota de un individuo sano a otro con disbiosis. Esto se lleva a cabo mediante trasplante fecal. Varios estudios han demostrado los efectos beneficiosos de esta terapia (Kang *et al.*, 2017; Shen, 2017; Sarkar y Banerjee, 2019; Sochocka *et al.*, 2019; Sun *et al.*, 2019).

En estudios llevados a cabo con ratones libres de gérmenes se ha demostrado que los trasplantes fecales además de restaurar la homeostasis intestinal del animal, modifican química y conductualmente ciertos aspectos cerebrales. Así, por medio de intervenciones en

la microbiota, se abre una gran abanico de oportunidades para futuras terapias en trastornos del SNC (Tabla 2) (Sochocka *et al.*, 2019).

Otro estudio llevado a cabo en ratones libres de gérmenes con EA demostró que tras el tratamiento mediante trasplante fecal mejoraron sus capacidades cognitivas, aumentó la sinapsis neuronal y disminuyeron los acúmulos de β -amiloide cerebral y la neuroinflamación. Estos resultados se relacionan con un equilibrio en la microbiota que restablece la barrera intestinal y aumentan las sustancias como AGCC antiinflamatorias presentes en los individuos saludables (Tabla 2) (Sun *et al.*, 2019).

2.4. Ejercicio físico

Realizar ejercicio físico de manera habitual es necesario para el correcto funcionamiento de nuestro cuerpo. La actividad física aporta una larga lista de beneficios que se resumen en un correcto estado metabólico del individuo. El ejercicio físico está involucrado en funciones como mejorar el estado de ánimo mediante el aumento de ciertas hormonas, nos mantiene en un peso adecuado con un correcto balance músculo-grasa, tiene acciones antiinflamatorias mediadas por el aumento de citocinas antiinflamatorias (Codella *et al.*, 2017).

Se ha demostrado que el ejercicio diario aumenta la diversidad de la microbiota cuando ésta se está desarrollando (niños y jóvenes). Aumentan las especies de los filos que producen más AGCC mejorando la integridad de la mucosa y el epitelio intestinal. En consecuencia, las sustancias potencialmente peligrosas para el desarrollo de la EA que se originan en el intestino se quedan ahí y no llegan al SNC. Para verificar esto se llevó a cabo un estudio que involucraba la frecuencia de ejercicio físico y una dieta rica en proteínas en un grupo de deportistas de élite y se vio una mayor diversidad en la microbiota con respecto a los sujetos control (Tabla 2) (Rinninella *et al.*, 2019).

También se ha demostrado que el ejercicio físico disminuye la inflamación tanto a nivel inmunológico como por medio de la microbiota. De manera general aumenta la abundancia relativa de las bacterias pertenecientes al filo *Bacteroidetes* y disminuyen las que pertenecen al filo *Firmicutes* estableciendo así la relación entre ambos filos adecuada para el correcto funcionamiento intestinal (Codella *et al.*, 2017). Estos resultados son más patentes en edades tempranas. Un estudio en ratas demostró que este efecto se daba cuando las ratas eran jóvenes de manera más habitual y con mejores resultados que en ratas adultas (Tabla 2) (Mika *et al.*, 2015).

Otro estudio en ratones revela que la práctica del ejercicio físico disminuye la concentración de TNF- α e IL-17 (proinflamatoria) y aumenta IL-10 (antiinflamatoria) (Tabla 2) (Hoffman-Goetz *et al.*, 2010).

Mientras que en humanos, en un estudio llevado a cabo en un grupo de militares demostró que tras 4 días de realizar ejercicio intenso la microbiota era más diversa en 73 de estos individuos respecto al grupo control (Tabla 2) (Karl *et al.*, 2017).

La vía de modulación entre la microbiota y el ejercicio se debe a que los cambios hormonales debidos al ejercicio son capaces de alterar la microbiota por el eje microbiota-intestino-cerebro. Hay un número muy bajo de estudios en modelos humanos y diversos factores a parte del deporte interactúan también en la diversidad de la microbiota. Por ello no se puede confirmar que los resultados obtenidos en animales tengan el mismo efecto en humanos. Falta mucho por experimentar en este campo (Codella *et al.*, 2017).

En la Tabla 2 se recogen los estudios más relevantes comentados en el apartado terapias y fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer mediante la modulación de la microbiota intestinal. Aparecen ordenados conforme a su mención en el texto.

Tabla 2: Características de los estudios más relevantes incluidos en el apartado terapias y fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer mediante la modulación de la microbiota.

Referencia	Modelo	Metodología	Resultados
Distrutti <i>et al.</i> , 2014	Ratones	Ratones con EA tratados con probióticos	↑Grelina→contrarresta deterioro cognitivo ↑Leptina→menor efecto tóxico de placas β -amiloides
Sochocka <i>et al.</i> , 2019	Ratones	Uso de probióticos en ratones con EA	↑G-CSF→inhibe citocinas proinflamatorias ↓Deposición de β -amiloides→ mejora de capacidades cognitivas
Furman <i>et al.</i> , 2015	Ratas	Inducción de diabetes y uso de probióticos	Mejoras en actividad sináptica y destreza cognitiva
Jiau <i>et al.</i> , 2017	Ratones	Ratones con desequilibrio intestinal. Uso de probióticos: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> y <i>Lactobacillus helveticus</i>	Restablecimiento de equilibrio intestinal y mejora en la memoria
Sarkar y Banerjee, 2019	Ratones	Ratones con disbiosis. Uso de cepa probiótica de <i>Lactobacillus fermentum</i> NS9	Mejora de la memoria espacial
Akbari <i>et al.</i> , 2016	Humanos	Pacientes con EA. Uso de <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. bifidum</i> y <i>L. fermentum</i> como probióticos	Mejora en funciones cognitivas
Sarkar y Banerjee,	Humanos	Tratamiento con <i>Bifidobacterium</i> como	↓Citocinas

2019		probiótico en ancianos	proinflamatorias
Akbari <i>et al.</i> , 2016	Humanos	Pacientes con EA sometidos a una dieta con suplementación de probióticos	↑Rendimiento cognitivo, vinculado con una microbiota equilibrada
Sochocka <i>et al.</i> , 2019	Humanos	Niños con dieta rica en fibra y niños con dieta pobre en fibra	Niños con dieta rica en fibra muestran mejores habilidades cognitivas
Angelucci <i>et al.</i> , 2019	Humanos	Dietas con probióticos, prebióticos y otros nutrientes de interés	Retraso del deterioro cognitivo → ↓riesgo de EA
Chen <i>et al.</i> , 2017	Ratones	Ratones con EA tratados con probióticos obtenidos de <i>M. officinalis</i>	↑Rendimiento cognitivo ↓Placas β-amiloide en el hipocampo
Sochocka <i>et al.</i> , 2019	Ratones	Ratones libres de gérmenes Trasplante fecal	Restauración de homeostasis intestinal Modificaciones químicas y conductuales de aspectos cerebrales
Sun <i>et al.</i> , 2019	Ratones	Ratones libres de gérmenes con EA Trasplante fecal	↑Capacidades cognitivas ↑Sinapsis neuronal ↓Placas β-amiloide ↓Neuroinflamación
Rinninella <i>et al.</i> , 2019	Humanos	Ejercicio físico y dieta rica en proteínas en deportistas de élite	↑De la diversidad microbiana respecto al control
Mika <i>et al.</i> , 2015	Ratas	Ejercicio físico en ratas jóvenes y adultas	Adecuada relación <i>Bacteroidetes-Fimicutes</i> , más patente en juveniles que en adultas
Hoffman-Goetz <i>et al.</i> , 2010	Ratones	Ejercicio físico	↓TNF-α e IL-17 (inflamatorios) ↑IL-10 (antiinflamatorias)
Karl <i>et al.</i> , 2017	Humanos	Grupo militares 4 días de ejercicio físico intenso	↑Diversidad microbiana en 73 de los individuos respecto al control

EA: enfermedad de Alzheimer. G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos. IL: interleucina. TNF: factor de necrosis tumoral.

CONCLUSIONES

-La causa de la enfermedad de Alzheimer permanece desconocida, pero la interacción entre el gen de susceptibilidad ApoE y los factores ambientales parece ser clave en su desarrollo.

-La principal hipótesis que describe el origen de la enfermedad de Alzheimer se asocia a la existencia de una disbiosis intestinal. En consecuencia, las funciones metabólicas e inmunes no se llevan a cabo de manera óptima y el eje microbiota-intestino-cerebro se ve alterado.

-La disbiosis es un factor común en pacientes con enfermedad de Alzheimer lo cual demuestra que la composición de la microbiota intestinal influye en la patogenia de la enfermedad.

-La homeostasis de la microbiota intestinal está claramente vinculada con la salud del sistema nervioso central y por ello las líneas de investigación se centran en terapias basadas en la modulación de la microbiota.

-Se ha demostrado que tanto los probióticos, como los prebióticos, el ejercicio físico y el trasplante de microbiota fecal son métodos efectivos contra la enfermedad de Alzheimer. No obstante es un campo poco estudiado y se necesitan muchos más estudios para verificar y esclarecer cómo la modulación de la microbiota produce cambios en el SNC y en qué medida son efectivos dichos tratamientos para los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

En la figura 4 se representan, a modo de esquema, las conclusiones obtenidas que reflejan una visión general de los mecanismos patogénicos y las posibles aproximaciones terapéuticas basadas en la modulación de la microbiota.

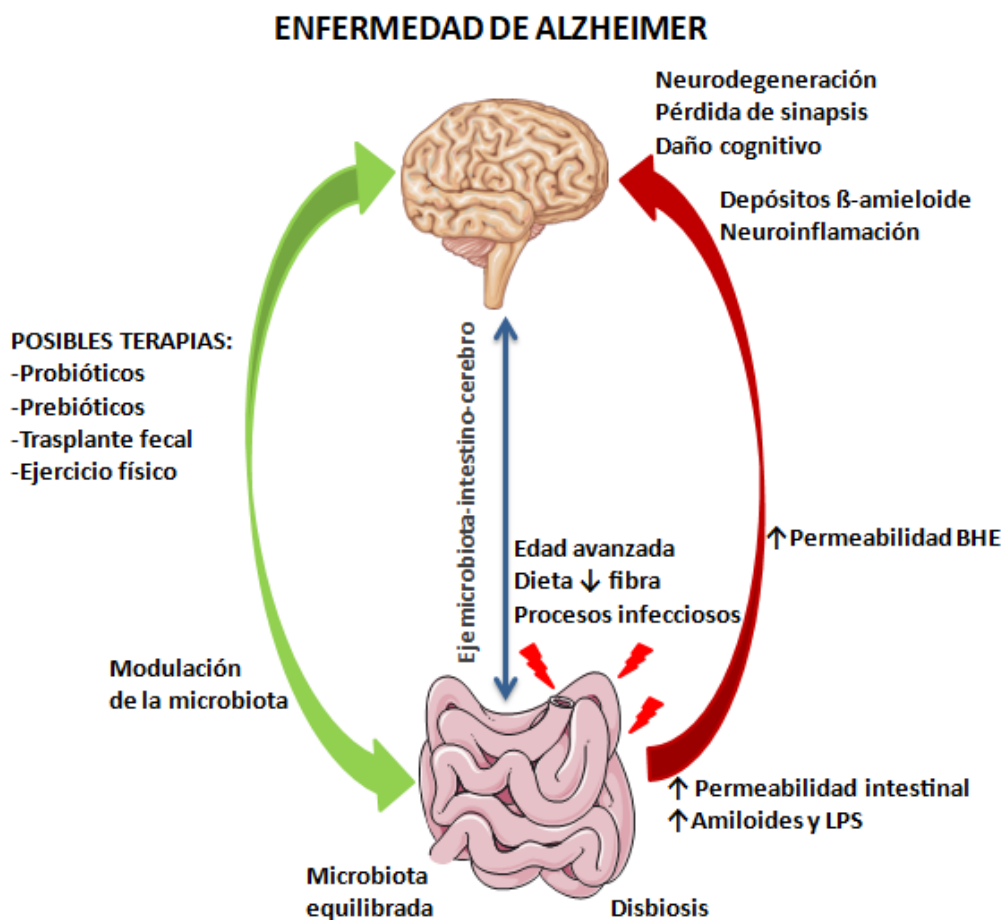


Figura 4: Representación esquemática de cómo la disbiosis afecta en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer mediante el eje microbiota-intestino-cerebro y las posibles terapias que revierten la situación para lograr una microbiota equilibrada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aguayo, S., Schuh, C. M. A. P., Vicente, B. y Aguayo, L. G. (2018) "Association between Alzheimer's disease and oral and gut microbiota: are pore forming proteins the missing link?", *Journal of Alzheimer's disease*, 65(1), pp. 29-46.
- Akbari, E., Asemi, Z., Kakhaki, R. D., Bahmani, F., Kouchaki, E., Tamtaji, O. R., Hamidi, G. A. y Salami, M. (2016) "Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind and controlled trial", *Frontiers in aging neuroscience*, 8(256), pp.1-8.
- Angelucci, F., Cechova, K., Amlerova, J. y Hort, J. (2019) "Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease", *Journal of neuroinflammation*, 16(1), pp. 108.
- Barragán, D., García, M. A., Parra, A. y Tejero, J. (2019) "Enfermedad de Alzheimer", *Medicine*, 12 (74), pp. 4338-4346.
- Bellou, V., Belbasis, L., Tzoulaki, I., Evangelou, E. y Ioannidis, J. P. A. (2016) "Environmental risk factors and Parkinson's disease: an umbrella review of meta-analyses", *Parkinsonism and related disorders*, 23, pp. 1-9.
- Bondi, M. W., Edmonds, E. C., y Salmon, D. P. (2017) "Alzheimer's disease: past, present and future", *Journal of the international neuropsychological society*, 23, pp. 818-831.
- Bostanciklioglu, M. (2019) "The role of gut microbiota in pathogenesis of Alzheimer's disease", *Journal of applied microbiology*, 127, pp. 954-967.
- Calsolaro, V. y Edison, P. (2016) "Neuroinflammation in Alzheimer's disease: current evidence and future directions", *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's association*, 12(6), pp. 719-732.
- Campdelacreu, J. (2012) "Enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer: factores de riesgo ambientales", *Neurología*, 29 (9), pp. 541-549.
- Chen, D., Yang, X., Yang, J., Lai, G., Yong, T., Tang, X., Shuai, O., Zhou, G., Xie, Y. y Wu, Q. (2017) "Prebiotic effect of fructooligosaccharides from *Morinda officinalis* on Alzheimer's disease in rodent models by targeting the microbiota-gut-brain axis", *Frontiers in aging neuroscience*, 9(403).
- Codella, R., Luzi, L. y Terruzzi, I. (2017) "Exercise has the guts: how physical activity may positively modulate gut microbiota in chronic and immune-based disease", *Digestive and liver disease*, 50(4), pp. 331-341.
- Crous-Bou, M., Minguillón, C., Gramunt, N. y Molinuevo, J. L. (2017) "Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention", *Alzheimer's research & therapy*, 9(71), pp. 1-9.
- Cummings, J. (2002) "Alzheimer disease", *American medical association*, 287 (18), pp. 2335-2338.
- Distritti, E., O'Reilly, J., McDonald, C., Cipriani, S., Renga, B., Lynch, M. M. y Fiorucci, S. (2014) "Modulation of intestinal microbiota by the probiotic VSL#3 resets brain gene expression and ameliorates the age-related deficit in LTP", *Plos one*, 9(9), pp. 1-11.
- Furman, B. L. (2015) "Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats", *Current protocols in pharmacology*, 5(47), pp. 1-20.
- Giau, V. V., Wu, S. Y., Jamerlan, A., An, S. S. A., Kim, S. Y. y Hulme, J. (2018) "Gut microbiota and their neuroinflammatory implications in Alzheimer's disease", *Nutrients*, 10, pp. 1765.
- Hersi, M., Irvine, B., Gupta, P., Gomes, J., Birkett, N. y Krewski, D. (2017) "Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease: a systematic review of the evidence", *Neurotoxicology*, 61, pp. 143-187.
- Hill, J. M., Bhattacharjee, S., Pogue, A. I. y Lukiw, J. (2014) "The gastrointestinal tract microbiome and potential link to Alzheimer's disease", *Frontiers in neurology*, 5 (43), pp. 1-4.

- Hoffman-Goetz, L., Pervaiz, N., Packer, N. y Guan, J. (2010) “Freewheel training decrease pro-and increase anti-inflammatory cytokine expression in mouse intestinal lymphocytes”, *Brain, behavior, and immunity*, 24(7), pp. 1105-1115.
- Hu, X., Wang, T. y Jin, F. (2016) “Alzheimer’s disease and gut microbiota”, *Science China*, 59 (10), pp. 1006-1023.
- Icaza-Chávez, M. E. (2013) “Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad”, *Revista de gastroenterología de México*, 78(4), pp. 240-248.
- Jiang, C., Li, G., Huang, P., Liu, Z. y Zhao, B. (2017) “The gut microbiota and Alzheimer’s disease”, *Journal of Alzheimer’s disease*, 58, pp. 1-15.
- Kang, D., Adams, J. B., Gregory, A. C., Borody, T., Chittick, L., Fasano, A., Khoruts, A., Geis, E., Maldonado, J., McDonough-Means, S., Pollard, E. L., Roux, S., Sadowsky, M. J., Lipson, K. S., Sullivan, M. B., Caporaso, J. G. y Krajmalnik-Brown, R. (2017) “Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study”, *Microbiome*, 5(10), pp. 1-16.
- Karl, J. P., Margolis, L. M., Madslie, E. H., Murphy, N. E., Castellani, J. W., Gundersen, Y., Hoke, A. V., Levangie, M. W., Kumar, R., Chakraborty, N., Gautam, A., Hammamieh, R., Martini, S., Montain, S. J. y Pasiakos, S. M. (2017) “Changes in intestinal microbiota composition and metabolism coincide with increased intestinal permeability in young adults under prolonged physiological stress”, *American journal of physiology. gastrointestinal and liver physiology*, 312(6), pp. 559-571.
- Kim, S. y Jazwinski, S. M. (2019) “The gut microbiota and healthy aging”, *Gerontology*, 64(6), pp. 513-520.
- Kowalski, K. y Mulak, A. (2019) “Brain-gut-microbiota axis in Alzheimer’s disease”, *Journal of neurogastroenterology and motility*, 25, pp. 48-60.
- Lautenschlager, N. T., Cox, K. L., Flicker, L., Foster, J. K., Van Bockxmeer, F. M., Xiao, J., Greenop, K. R. y Almeida, O. P. (2008) “Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease”, *American medical association*, 300(9), pp. 1027-1037.
- Lindsay, J., Laurin, D., Verreault, R., Hébert, R., Helliwell, B., Hill, G. B. y McDowell, I. (2002) “Risk factors for Alzheimer’s disease: a prospective analysis from the canadian study of health and aging”, *American journal of epidemiology*, 156(5), pp. 445-453.
- Liu, X., Cao, S. y Zhang, X. (2015) “Modulation of gut microbiota-brain axis by probiotics, prebiotics, and diet”, *Journal of agricultural and food chemistry*, 63(36), pp. 7885-7895.
- Luca, M., Di Mauro, M., Di Mauro, M. y Luca, A. (2019) “Gut microbiota in Alzheimer’s disease, depression, and type 2 diabetes mellitus: the role of oxidative stress”, *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019, pp. 1-10.
- Mancuso, C. y Santangelo, R. (2017) “Alzheimer’s disease and gut microbiota modifications: the long way between preclinical studies and clinical evidence”, *Pharmacological research*, 129, pp. 329-336.
- Mendiola-Precoma, J., Berumen, L. C., Padilla, K. y Garcia-Alcocer G. (2016) “Therapies for prevention and treatment of Alzheimer’s disease”, *Biomed research international*, doi: 10.1155/2016/2589276
- Mika, A., Van Treuren, W., González, A., Herrera, J. J., Knight, R. y Fleshner, M. (2015) “Exercise is more effective at altering gut microbial composition and producing stable changes in lean mass in juvenile versus adult male F344 rats”, *Plos one*, 10(5).
- Neu, J. (2016) “The microbiome during pregnancy and early postnatal life”, *Seminars in fetal & neonatal medicine*, 21(6), pp. 373-379.
- Nishida, A., Inoue, R., Inatomi, O., Bamba, S., Naito, Y. y Andoh, A. (2019) “Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory Bowel disease”, *Clinical journal of gastroenterology*, 11(1), pp. 1-10.
- Passos, M. C. F y Morales-Filho, J. P. (2017) “Intestinal microbiota in digestive diseases”, *Arquivos de gastroenterologia*, 54(3), pp. 255-262.

Pistollato, F., Sumalla, S., Elio, I., Masias, M., Giampieri, F. y Battino, M. (2016) "Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease", *Nutrition reviews*, 74 (10), pp. 624-634.

Programme neurodegenerative disease research (2019) *¿Qué es una enfermedad neurodegenerativa?* Disponible en: <https://www.neurodegenerationresearch.eu/es/que-es-una-enfermedad-neurodegenerativa/> (Accedido: 26 de febrero de 2020)

Reitz, C., Brayne, C. y Mayeux, R. (2011) "Epidemiology of Alzheimer´s disease", *Nature reviews neurology*, 7, pp. 137-152.

Reitz, C. y Mayeux, R. (2014) "Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers", *Biochemical pharmacology*, 88, pp. 640-651.

Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G. A. D., Gasbarrini, A. y Mele, M. C. (2019) "What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet and disease" *Microorganisms*, 7(14), pp. 1-22.

Sánchez, B., Delgado, S., Blanco-Míguez, A., Lourenço, A., Gueimonde, M. y Margolles, A. (2017) "Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease", *Molecular nutrition & food research*, 61(1).

Sarkar, S. R. y Banerjee, S. (2019) "Gut microbiota in neurodegenerative disorders", *Journal of neuroimmunology*, 328, pp. 98-104.

Serrano-Pozo, A. y Growdon, J. H. (2019) "Is Alzheimer´s disease risk modifiable?", *Journal of Alzheimer´s disease*, 67(3), pp. 795-819.

Shen, T-C. D. (2017) "Diet and gut microbiota in health and disease", *Nestle nutrition institute workshop series*, 88, pp. 117-126.

Silva, M. V. F., Loures, C. de M. G., Alves, L. C. V., de Souza, L. C., Borges, K. B. G., y Carvalho, M. das G. (2019) "Alzheimer´s disease: risk factors and potentially protective measures", *Journal of biomedical science*, 26(33), pp. 1-11.

Sochocka, M., Donskow-Lysoniewska, K., Diniz, B. S., Kurpas, D., Brzozowska, E. y Leszek, J. (2019) "The gut microbiome alterations and inflammation-driven pathogenesis of Alzheimer´s disease-a critical review", *Molecular neurobiology*, 56(3), pp. 1841-1851.

Sun, J., Xu, J., Ling, Y., Wang, F., Gong, T., Yang, C., Ye, S., Ye, K., Wei, D., Song, Z., Chen, D. y Liu, J. (2019) "Fecal microbiota transplantation alleviated Alzheimer´s disease-like pathogenesis in APP/PS1 transgenic mice", *Translational psychiatry*, 9(189), pp.1-13.

Szablewski, L. (2017) "Human gut microbiota in health and Alzheimer´s disease", *Journal of Alzheimer´s disease*, 62, pp. 549-560.

Wang, H-X. y Wang, Y-P. (2016) "Gut microbiota-brain axis", *Chinese medical journal*, 129(19), pp. 2373-2380.

World Health Organisation (2019) *Dementia*. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia> (Accedido: 26 de febrero de 2020)

Zhang, L., Wang, Y., Xiayu, X., Shi, C., Chen, W., Song, N., Fu, X., Zhou, R., Xu, Y., Huang, L., Hua, Z. y Han, Y. (2017) "Altered gut microbiota in a mouse model of Alzheimer´s disease", *Journal of Alzheimer´s disease*, 60, pp. 1241-1257.