

Microbiota bacteriana intestinal y su asociación con el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas

Victor Rivelino Juárez-González¹ , David Vasco-Julio^{2,3} 

¹Departamento de Medicina Molecular y Bioprocesos, Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. Universidad 2001, Col. Chamilpa, Cuernavaca, Morelos. México, CP 62210.

²Posgrado en Ciencias Biológicas, Unidad de Posgrado, Edificio D, 1° Piso, Circuito de Posgrados, Ciudad Universitaria, Coyoacán, C.P. 04510, CDMX, México. ³Centro de Investigación Sobre Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, CP 62050, México.

Email de autor para correspondencia: *david.vasco.julio@gmail.com

Recibido: 23 julio 2023. **Aceptado:** 21 diciembre 2023

RESUMEN

En los últimos 15 años, los científicos han desarrollado el interés por estudiar el papel que desempeñan los diversos tipos de microorganismos que constituyen el microbioma presente en sus hospederos. Se sabe que muchos de estos microorganismos participan en diferentes procesos fisiológicos como el crecimiento, la nutrición, la producción de vitaminas y la patogenia. De igual forma, el avance que se ha logrado en diferentes tipos de técnicas en los últimos años como la metagenómica, MALDI-TOF y secuenciación del gen 16S rDNA han sido clave para entender como la diversidad de especies juega un rol importante en la salud humana.

Se conoce que en las interacciones presentes en los microbiomas existen toxinas que están vinculadas hacia el desarrollo de ciertas enfermedades intestinales, inmunitarias, neurodegenerativas y cáncer. La importancia de este trabajo es conocer el papel que desempeñan los diversos microorganismos en los diferentes nichos. Particularmente, aquí nos referimos a los microorganismos que habitan en el intestino humano y como su alteración se vincula directamente en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas.

Palabras clave: Microbiota, bacterias, enfermedades neurodegenerativas.

ABSTRACT

In the last 15 years, scientists have developed an interest in studying the role played by the various types of microorganisms that make up the microbiome present in their hosts. It is known that many of these microorganisms participate in different physiological processes such as growth, nutrition, vitamin production, pathogenesis, etc. Similarly, the progress that has been made in different types of techniques in recent years such as metagenomics, MALDI-TOF and 16S rDNA gene sequencing have been key to understanding how species diversity plays an important role in human health.

It is known that in the interactions present in the microbiomes there are toxins that are linked to the development of certain intestinal, immune, neurodegenerative diseases and cancer. The importance of this work is to know the role played by the various microorganisms in the different niches. Particularly, here we refer to the microorganisms that inhabit the human intestine and how their alteration is directly linked to the development of neurodegenerative diseases.

Keywords: microbiota, bacteria, neurodegenerative diseases.

INTRODUCCIÓN

Microbiota intestinal

La microbiota o anteriormente denominada de forma errónea como “flora intestinal”, es un conjunto de diferentes microorganismos; incluyendo virus, bacterias, hongos y parásitos, que pueden ser comensales, simbióticos o patógenos, en relación a su hospedero [1]. Por lo general, gran parte de los microorganismos interactúan entre ellos y a su vez generan y modulan ciertos parámetros dentro del intestino humano, por ejemplo, en la producción de vitaminas, aminoácidos esenciales y lípidos [2]. También es posible encontrar ciertas toxinas que se vinculan con el desarrollo de cáncer, enfermedades intestinales, inmunitarias, y neurodegenerativas.

Aunque en distintas partes del cuerpo humano, se han encontrado diferentes tipos de microorganismos (Tabla 1) [3], este trabajo se enfocará en los microorganismos que habitan en el intestino humano, los cuales están en una lucha constante por dominar el entorno que los rodea (Figura 1) [4]. Ciertos microorganismos logran establecerse en mayor concentración en relación a otros, al producir sustancias que inhiben el crecimiento de sus competidores o al interactuar de forma eficaz con el hospedero [5]. La colonización de una especie dentro del intestino va a depender del ambiente, dieta y estilo de vida (consumo de alcohol, cigarrillo, actividad deportiva, consumo de antibióticos, y tratamientos) (Figura 2) [6].

Tabla 1. Especies bacterianas que tienen preferencia por ciertos tejidos y órganos humanos. Obtenido de [2].

Bacteria	Preferencia por tejido
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Piel
<i>Staphylococcus aureus</i>	Membranas nasales
<i>Streptococcus salivarius</i>	Boca, lengua
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Garganta
<i>Vibrio cholerae</i>	Epitelio intestinal
<i>Escherichia coli</i>	Epitelio intestinal
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Epitelio Urogenital



Figura 1. Las principales funciones de los microorganismos de la microbiota intestinal son: prevenir la colonización por otros microorganismos patógenos, producir vitaminas como la vitamina B; que el organismo humano no es capaz de sintetizar, y finalmente estimular al sistema inmune. Imagen tomada de <https://fmdiabetes.org/microbiota-intestinal/>

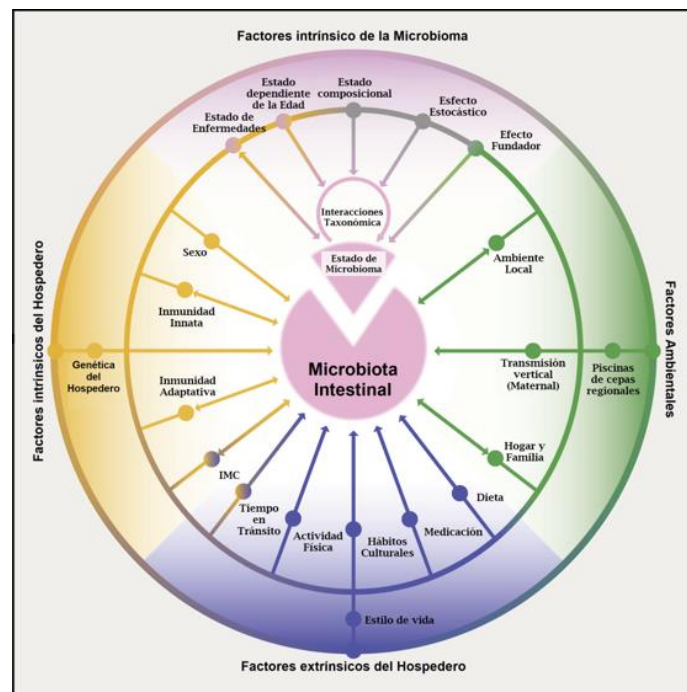


Figura 2. El microbioma intestinal está asociado a varios factores 1) Intrínsecos del microbioma, 2) Intrínsecos del hospedero, 3) Extrínsecos del hospedero y 4) Ambientales, los cuales se superponen y están asociadas entre sí. Si la dieta contiene microbios del medio ambiente que pueden colonizar el intestino provocando una intoxicación alimentaria, esto generará cambios en el microbioma el cual tendrá que ser medicado. Imagen modificada de [6].

Estudios iniciales de la microbiota

Los estudios de la microbiota intestinal humana empezaron desde varios siglos atrás cuando el holandés Antonie van Leeuwenhoek tuvo la tenacidad de construir diferentes tipos de microscopios, los cuales le permitieron ver un mundo microscópico nunca antes visto (Figura 3) [7]. Leeuwenhoek descubrió la variabilidad de microorganismos existentes entre la boca y muestras fecales. Adicionalmente, investigó el cambio del ambiente bacteriano en personas sanas y enfermas, por medio del cultivo de muestras fecales de diferente olor, consistencia y color. Dicho análisis indicó la diferencia de microorganismos, pero no dio ningún resultado entre la asociación de microambiente intestinal

y la salud [8,9].

Para asociar la salud con la microbiota, tuvieron que pasar varios años hasta que algunos científicos como por ejemplo, Louis Pasteur [10] y Robert Koch [11] desarrollaron algunos métodos para cultivar y estudiar a los microorganismos (Figura 4) [12]. Esto resultó en un avance importante no únicamente para la Biología y Microbiología, sino también para la medicina, ya que en diversos aspectos, se pudieron enlazar algunas enfermedades con la presencia de microorganismos en el microbioma. Ambos investigadores establecieron las bases de la Microbiología Moderna que es usada actualmente en todos los laboratorios del mundo.

Otra de las cuestiones interesantes a mencionar, fue el hecho de que el avance en las técnicas microbiológicas dio pauta para investigar no únicamente a patógenos sino también a bacterias que hospedaban el intestino sin causar ninguna enfermedad. Un ejemplo de ello, es el estudio realizado por Eli Metchnikoff en 1901, quien planteó la posibilidad de ocupar a los microorganismos (probióticos) para mejorar la salud intestinal [13].

Estudios de la microbiota

A partir de los estudios iniciales de la microbiota humana, se ha podido considerar esta asociación de microorganismos como algo

sumamente relevante para la medicina [14]. Por tal motivo y para su comprensión con su relación en la salud humana, se han desarrollado diversos métodos que permiten aislar e identificar los microorganismos involucrados en nuestra salud. En primer lugar, tenemos a los métodos clásicos que a pesar de ser simples y llevar varios años en la ciencia, continúan siendo sumamente útiles. Por otro lado, actualmente tenemos nuevos métodos moleculares que permiten identificar y englobar un mayor número de microorganismos que no logran ser detectados por los métodos clásicos. Es por esto, que a continuación se hablará sobre cada uno de ellos.



Figura 3. Anton van Leeuwenhoek de origen holandés gracias a su gran habilidad de poder generar una gran cantidad de microscopios fue capaz de observar distintos tipos celulares: bacterias, glóbulos rojos, etc., a finales del siglo XVII. Imagen tomada y modificada de https://www.elconfidencial.com/tecnologia/2016-10-24/antoni-van-leeuwenhoek-microscopio-microbiologo_1279298/.



Figura 4. Las leyendas en la ciencia Robert Koch de origen Alemán (izquierda) y Louis Pasteur de origen Frances (derecha), desarrollaron algunos métodos para cultivar y estudiar a los microorganismos. Imagen tomada de <https://www.geo.de/wissen/weltorigenAlemangeschichte/robert-koch-vs--louis-pasteur--duell-der-seuchenbekaempfer-30544266.html>

I. Métodos clásicos

Como métodos clásicos tenemos varias técnicas que sirven para aislar y diferenciar una determinada especie. Estos pueden incluir, cultivos, tinciones y pruebas bioquímicas.

a. Cultivo de bacterias

Dentro del cultivo de bacterias podemos encontrar los medios de enriquecimiento, diferenciales y específicos [15]. En cuanto a los medios de enriquecimiento, estos sirven para aislar en un principio de forma no específica a una vasta diversidad de microorganismos provenientes de una muestra. Estos medios incluyen, por ejemplo: agar nutriente, agar sangre, agar chocolate, infusión cerebro corazón (BHI por sus siglas en inglés), agar patata dextrosa (PDA por sus siglas en inglés),

etc. [16]. Por otro lado, los medios selectivos o diferenciales permiten identificar una especie, género o grupo determinado de bacterias, con relación a la morfología de crecimiento de la colonia. Ejemplos de ello se tiene el agar manitol salado, agar MacConkey, agar eosina azul de metileno, agar citrato de Simmons y agar Vogel-Johnson [17]. Por último, los medios específicos, son aquellos que permiten el crecimiento de determinados microorganismos como el manitol salado, que inhibe el crecimiento de bacterias Gram-negativas; medio Listeria, en el que es posible crecer únicamente bacterias del género *Listeria*; o también se encuentra el medio Hektoen Enteric, que es utilizado para aislar bacterias del género *Salmonella* sp. y *Shigella* sp. [15].

b. Tinciones

Las tinciones son importantes para determinar la conformación de la microbiota intestinal en análisis clínicos. Estas técnicas consisten en dar color a las paredes celulares de las bacterias dependiendo de su composición y estructura. He aquí que se tengan diversas tinciones desarrolladas para reconocer que posible bacteria se encuentra colonizando el tracto intestinal.

En primer lugar, se tiene a la tinción Gram que es una de las tinciones más utilizadas en la microbiología. Esta se basa en diferenciar la cantidad de peptidoglicano que constituye la pared celular de una u otra bacteria. Las

bacterias Gram-negativas tienen una capa fina de peptidoglicano y una membrana externa constituida por lipopolisacáridos, mientras que las Gram-positivas, tienen una pared celular mucho más gruesa de peptidoglicano, y no poseen la membrana celular externa (Figura 5) [18]. La composición bioquímica de la pared celular se asocia con las características de tinción de las bacterias. El cristal violeta tiene una alta afinidad por el peptidoglicano, razón por la cual las bacterias Gram-positivas se tornan de color violeta a diferencia de las bacterias Gram-negativas que se tornan de color rosado-rojizo del colorante de safranina, debido a su capa delgada de peptidoglicano [18].

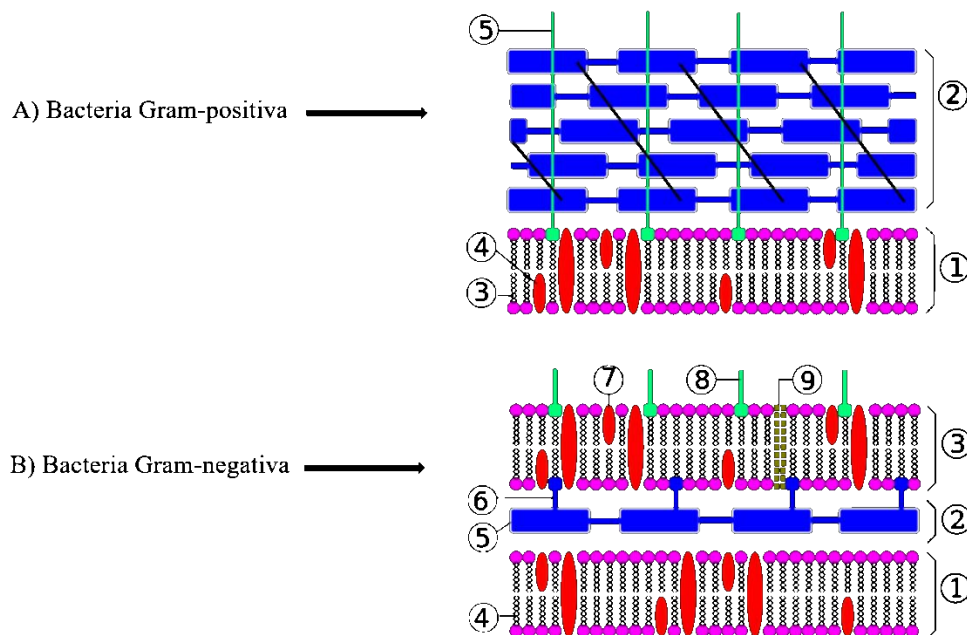


Figura 5. Composición de las envolturas bacterianas: Bacteria A) Gram-positiva, (1) membrana citoplasmática, (2) peptidoglicano, (3) fosfolípidos, (4) proteínas, (5) ácido lipoteicoico. B) Bacteria Gram-negativa, (1) membrana citoplasmática (membrana interna), (2) espacio periplasmático, (3) membrana externa, (4) fosfolípidos, (5) peptidoglicano, (6) lipoproteína, (7) proteínas, (8) lipopolisacáridos, (9) porinas. Imagen tomada de https://es.wikipedia.org/wiki/Bacteria_gramnegativa

También se tienen otras tinciones, como la Ziehl-Neelsen que es uno de los métodos más utilizados para la detección de bacterias ácido-alcohol resistentes como *Mycobacterium tuberculosis*. Estas bacterias tienen una composición en su pared distinta al resto de grupos conocidos, por lo que no pueden ser identificadas por tinción Gram [18]. A pesar de que la tinción Ziehl-Neelsen es muy aplicada para la detección de estos microorganismos, es poco usada en el estudio de la microbiota intestinal, ya que pocas veces se han reportado microorganismos ácido-alcohol resistentes en dichos órganos.

c. Pruebas bioquímicas

Las pruebas bioquímicas consisten en reconocer una reacción enzimática provocada por la presencia de un microorganismo determinado, en un ambiente específico. Estas pruebas son útiles en la identificación de una especie o posible cepa virulenta. Existen algunas pruebas que pueden realizarse directamente o a través de un cultivo. En el primer caso se encuentra; por ejemplo, la prueba de catalasa, en la que se evalúa la formación de burbujas tras la conversión de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en oxígeno y agua, por medio de la enzima catalasa deshidrogenasa que presentan bacterias como *Staphylococcus aureus*. También existen otras pruebas bioquímicas usadas sobre todo en medios de cultivo como por ejemplo, la prueba de citrato (medio utilizado para la diferenciación de enterobacterias en base a la

capacidad de usar citrato como única fuente de carbono y energía), prueba de indol (consiste en la capacidad de ciertos microorganismos de separar indol a partir de L-triptófano), prueba de urea (determina la capacidad de los microorganismos para hidrolizar la urea, y formar amoníaco por la actividad de la enzima ureasa) e incluso medios semisólidos que permiten evaluar la movilidad del microorganismo [19].

II. Métodos modernos

Actualmente es posible estudiar de forma más específica a las bacterias que colonizan el tracto intestinal. En este caso los métodos modernos permiten obtener un resultado mucho más amplio y rápido sobre la diversidad de especies bacterianas que habitan en un hospedero, ya que, hasta el día de hoy no ha sido posible cultivar el 100% de todos los microorganismos. Para ello se utilizan técnicas como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés polymerase chain reaction), la metagenómica, inmunoensayos e incluso MALDI-TOF (por sus siglas en inglés Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time-of-Flight [tiempo de vuelo de desorción/ionización láser asistida por matriz]).

a. Reacción en cadena de la polimerasa

La técnica de reacción en cadena de la polimerasa se basa en amplificar un fragmento de DNA específico para obtener un gran número de copias, por medio del uso de una DNA polimerasa termorresistente y cebadores

determinados (Figura 6) [20]. Esto es de gran importancia ya que así ha sido posible obtener secuencias específicas, por ejemplo, el gen 16S rRNA [21], genes *hrp* [22], y *rpoB* [23]. Estas

secuencias al compararse con una base de datos, permiten identificar un determinado género o especie bacteriana.

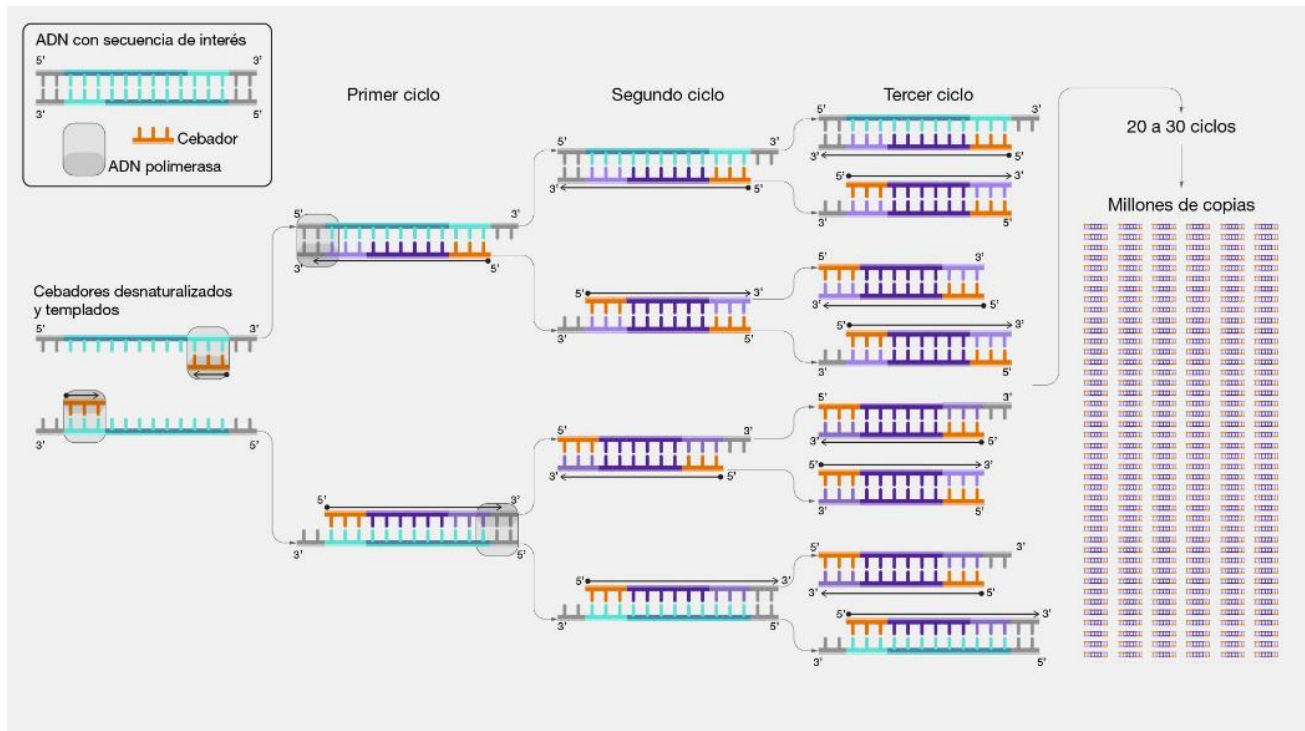


Figura 6. Esquema general del funcionamiento de la PCR. Los cebadores se unen de forma complementaria a una secuencia determinada, para que posteriormente la DNA polimerasa sintetice una nueva cadena. Tras varios ciclos, es posible obtener millones de copias del fragmento amplificado. Imagen recuperada de *National Human Genome Institute* (2023) [20].

También con ayuda de la PCR es posible analizar genes vinculados con la virulencia de algunas bacterias. Por ejemplo, Paredes-Amaya y colaboradores (2018) por medio de la PCR utilizando cebadores específicos fueron capaces de clonar los genes reguladores de la transcripción, activadores y represores del ADN como las proteínas HilD y HilE en la bacteria multirresistente *Salmonella*, la cual provoca infecciones intestinales en los humanos [24].

b. Metagenómica

Es el estudio de todas las secuencias de nucleótidos aisladas y caracterizadas de una muestra en particular en donde se encuentra un número desconocido de microorganismos, el cual se basa principalmente en la secuenciación de nueva generación (NGS, del inglés *next generation sequencing*). Sistemas como Nova Seq 600 de Illumina facilitan la obtención de alrededor de 9000 millones de lecturas en 36 horas [25], convirtiéndolos en una gran

herramienta para el estudio de la composición de la microbiota intestinal.

Una de las maneras de caracterizar la diversidad genética en los metagenomas microbianos es utilizando fragmentos de DNA específicos del gen 16S rRNA [21]. Este gen presenta regiones de secuencias conservadas intercaladas con regiones de variabilidad alta, lo que permite clasificar taxonómicamente las especies de bacterias que están en la muestra analizada [26].

c. Inmunoensayos

Los inmunoensayos utilizan los complejos anticuerpo/antígeno para detectar la presencia de una molécula en particular, relacionada con un microorganismo. Por ejemplo, inmunoensayos como la prueba de ELISA, por sus siglas en inglés *enzyme-linked immunosorbent assay* (ensayo de inmunoadsorción ligado a enzima), permiten reconocer un determinado serotipo de *Enterococcus faecalis* [27]. También algunos ensayos de hibridación como el Western Blot han sido útiles para reconocer una proteína específica asociada a la virulencia de algunas cepas de *Escherichia coli*. El Western Blot consiste en la detección de una proteína determinada en una muestra en particular, donde las proteínas son separadas por una electroforesis en gel de poliacrilamida y son transferidas del gel a la superficie de una membrana de nitrocelulosa, misma que es expuesta a un anticuerpo específico contra la proteína de interés [28].

d. Tiempo de vuelo de desorción/ionización láser asistida por matriz

La espectrometría de masas MALDI-TOF (del inglés, *matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight*), es utilizada para el análisis de las proteínas de organismos y microorganismos. Este sistema consiste en ionizar de forma suave un analito, lo que resulta en la vaporización intacta de moléculas termolábiles como proteínas y lípidos. Luego, por espectrometría de masas, es posible obtener un espectro único de un microorganismo, que al ser comparado con una base de datos es posible identificarlo a nivel de género, y en ciertos casos hasta nivel de especie. Uno de sus mayores usos a nivel microbiológico, es la identificación de bacterias u otros organismos patógenos en muestras de interés clínico [29,30].

Tipos de microbiota intestinal

Existen diferentes microorganismos que hospedan el tracto gastrointestinal, los cuales cumplen varias funciones [14]. Sin embargo, la distribución de estas especies no es siempre la misma en las personas, ya que está relacionada por varios factores, siendo los más importantes la dieta, la actividad física y la edad. Estudios recientes demuestran la abundancia de géneros bacterianos benéficos como *Lactobacillus* sp. o *Bifidobacterium* sp., y patógenos como *Shigella* sp., o *Escherichia* sp., en dependencia del tipo de dieta, edad, y actividad de cada individuo [31].

Microbiota y salud

La colonización de bacterias se encuentra presente en todo el tracto gastro intestinal de individuos sanos, a lo largo de las diferentes zonas que lo componen, abarcando desde el esófago hasta el recto, presentando diferentes concentraciones bacterianas, ya que el número de bacterias va incrementando de menor a mayor a medida que se desciende hasta el ano [32]. Estas bacterias intestinales no pueden entrar en otras zonas del cuerpo debido a la presencia de barreras para evitar su paso. El epitelio de la mucosa intestinal forma una monocapa inter celular cuya función es inhibir el paso de productos bacterianos y antígenos potenciales [33]. La motilidad intestinal evita la interacción entre ciertas bacterias y pequeñas áreas mucosas como un importante mecanismo para reprimir el debilitamiento de esta barrera. De igual forma las defensinas (péptidos altamente conservados que forman parte de la respuesta inmune innata y que son capaces de eliminar bacterias debido a la destrucción parcial de la pared celular), son muy eficientes para prevenir la invasión de bacterias en la mucosa. La capa de mucina que está generalmente por encima de la barrera mecánica de las células epiteliales, es la que presenta gran parte de las defensinas unidas a esta estructura [34].

La microbiota tiene una repercusión importante en la salud del hospedero. Esto se debe a que el conjunto de microorganismos que habitan en el tracto intestinal poseen un rol sustancial en varios aspectos. Un papel muy importante de la microbiota es la protección frente a patógenos.

Los mismos ácidos grasos que son producidos por la microbiota, sirven como una fuente de energía para las células apicales del epitelio intestinal, causando que éstas generen una capa de mucosa más fuerte. Los ácidos grasos producidos por los microorganismos intestinales, también sirven como elementos antiinflamatorios, quimiopreventivos y tumor-supresores. Otra función asociada a la microbiota es el metabolismo, ya que ciertos microorganismos son responsables de convertir el alimento ingerido en componentes bioactivos para el hospedero. También la microbiota es capaz de metabolizar carbohidratos no digeribles como la celulosa, hemicelulosa, pectinas, polisacáridos y lignina, para transformarlos en ácidos grasos de cadenas cortas, como el ácido acético, ácido propiónico y butírico. Otro cargo importante de la microbiota en nuestro cuerpo es la producción de vitaminas, debido a que la microbiota se encarga de sintetizar vitaminas esenciales como la riboflavina, nicotina, cobalamina, tiamina, biotina, vitamina B y K, y ácidos pantoténicos. En cuanto a la capacidad neuroquímica, la microbiota produce neuroquímicos [como el ácido gamma-aminobutírico (GABA)], que pueden afectar al sistema nervioso central y periférico [35].

Impacto de la microbiota en el sistemas nervioso central y periférico.

El sistema nervioso central (SNC) consiste en el cerebro y la médula espinal. Por su parte, el sistema nervioso periférico (SNP) se constituye

por los ganglios nerviosos que se extienden desde y hacia fuera del sistema nervioso central y autónomo. El sistema nervioso autónomo, está formado de ramas simpáticas y parasimpáticas [36]. El sistema digestivo posee su propio sistema nervioso denominado sistema nervioso entérico (SNE) [37]. En general, las funciones particulares del tracto gastrointestinal, como la digestión, absorción, secreción, movimientos de propulsión y defensa, son controlados por neuronas del SNE que se conectan con el sistema nervioso autónomo y el sistema sensorial (nervio vago y nervios espinales). Estos sistemas están sujetos a la capacidad de diferentes células asociadas con la pared del intestino, para incorporar y manifestar diferentes señales neuronales [38]. El SNC y el cerebro, señalan una comunicación bidireccional con el microambiente intestinal a través del manejo fisiológico de neuronas, hormonas y citocinas. Esta ruta también proporciona al SNC la retroalimentación de las adecuaciones o adaptaciones de la microbiota intestinal por medio de la producción de neurotransmisores [39].

El tipo de microbiota afecta de una u otra forma esta relación intestino-cerebro. Por ejemplo, estudios han demostrado el incremento de la inflamación en el intestino de ratones tratados con *Campylobacter jejuni*, causado por el aumento de citocinas proinflamatorias como interleucinas 1 y 6 (IL-1 e IL-6) y el factor de necrosis tumoral (TNF- α), las cuales están relacionadas con los niveles altos de la proteínas c-Fos en la región cerebral viscerosensorial [40]. También, se ha visto que

la reducción de la actividad de los nervios simpáticos renales y la presión arterial, así como la mejoría en la actividad del nervio vago gástrico, podría ser regulada por medio de metabolitos intestinales de bacterias beneficiosas como *Lactobacillus johnsonii* [41]. Otro estudio, demostró que el trasplante de microbiota fecal, disminuyó el efecto del estrés crónico en la función cerebral. Esto es relevante, ya que, la microbiota es capaz de modular las acciones y respuestas de las neuronas simpáticas extrínsecas del intestino, brindando información sobresaliente sobre los circuitos de las neuronas que trazan el intestino, lo que aporta a una mejor caracterización sobre cómo el cerebro es influenciado por el ambiente intestinal [42].

Desarrollo de enfermedades neurodegenerativas y microbiota

Las enfermedades neurodegenerativas están asociadas a la muerte neuronal a través del tiempo, lo cual está relacionado a una variedad de disfunciones cognitivas y motoras. Unas de las vías más comunes que ocasionan la neurodegeneración es el mal plegamiento de las proteínas, la neuro inflamación y problemas en el funcionamiento del sistema mitocondrial. El microbioma intestinal juega un papel central tanto en la salud como en las enfermedades de los individuos. El tracto digestivo es capaz de liberar moléculas de origen microbiano las cuales median interacciones entre el intestino y el cerebro. Estudios clínicos recientes han demostrado que desequilibrios en la

composición del microbioma intestinal puede estar relacionado con los trastornos neurológicos, cuyos mecanismos se siguen estudiando [43].

I. Alzheimer

El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa que no tiene cura y está relacionada con la edad. Desafortunadamente el Alzheimer es una enfermedad que en muchos escenarios es diagnosticada de forma tardía, ya que algunos individuos son prescritos tras décadas, desde el inicio de sus síntomas. Dicha enfermedad es la causa más común de demencia, y el número de personas que la presentan ha ido incrementando muy rápido a lo largo de los años. Esto la ha convertido en una de las enfermedades neurodegenerativas más importantes de salud pública. Tan solo en el año 2020 el número de pacientes con demencia en todo el mundo se estimó en 50 millones y se prevé que esta alcance 152 millones para el año 2050 [44]. Las personas que presentan esta enfermedad muestran deterioros progresivos de la memoria y deterioro cognitivo los cuales se correlacionan con la disfunción sináptica y la pérdida neuronal [45].

En esta enfermedad, la microbiota juega un rol bastante importante, ya que algunas bacterias de grupos como *Lactobacillus* sp., *Bacteroides* sp., *Prevotella* sp., *Ruminococcus* sp., *Atopobium* sp. y *Enterobacteriaceae* sp., son relevantes en el comportamiento, estado de ánimo y deterioro cognitivo. El cambio de esta

composición bacteriana puede resultar en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, ya que al estudiar la composición taxonómica en pacientes sanos y con Alzheimer, los investigadores reconocen que en este último grupo había una microbiota diversa con una mayoría de Bacteroidetes, pero con un menor porcentaje de Firmicutes, Proteobacteria y Actinobacteria [46].

Adicionalmente, un metaanálisis realizado por Cammann y colaboradores (2023) [47] identificó 10 géneros significativamente asociados con el diagnóstico de la enfermedad del Alzheimer. Dentro de estos 10 géneros, cuatro fueron determinados como géneros de riesgo: *Bacteroides* del filo Bacteroidetes, *Lachnospira* y *Veillonella* del filo Firmicutes, y *Collinsella*, del filo Pseudomonadota; y seis de ellos como potenciales protectores, de los cuales *Eisenbergiella*, y los grupos, *Eubacterium fissicatena*, y *Eubacterium nodatum* pertenecen al filo Firmicutes, dos géneros, *Adlercreutzia* y *Gordonibacter* al filo Actinobacteria, y *Prevotella* al filo Bacteroidetes. También, se determinó que, dentro de los géneros de mayor riesgo, el género *Collinsella* es el más significativo. Esto según los autores, puede deberse a los efectos proinflamatorios que ejerce el género *Collinsella*, ya que su presencia en el intestino provoca la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias como IL-17A y CXCL1. Los otros géneros como *Lachnospira*, *Veillonella* y *Bacteroides* han sido de igual forma según los autores, vinculados con el Alzheimer, debido a su actividad inflamatoria,

ya que, por ejemplo, especies de *Veillonella*, promueven la inflamación intestinal, por medio de la activación de macrófagos, a través del reconocimiento del lipopolisacárido (LPS) por los receptores tipo Toll 4 de dichas células. En cuanto a los géneros protectores, *Eubacterium nodatum*, *Eisenbergiella* y el grupo *Eubacterium fissicatena* del filo Firmicutes, los autores mencionan que estos géneros se encargan de metabolizar el butirato de ácidos grasos, el cual es un mediador crítico de la respuesta inflamatoria en el colón, al ser un antiinflamatorio y prevenir la permeabilidad intestinal disbiótica. Así mismo, los géneros *Gordonibacter* y *Aldecreutzia*, liberan metabolitos beneficiosos para la función mitocondrial como son la urolitina A y el Equol, los cuales son compuestos antiinflamatorios que mejoran la mitofagia, eliminan las mitocondrias disfuncionales, y reducen la inflamación microglial.

II. Parkinson

La enfermedad de Parkinson ocurre principalmente en la población de adultos mayores. Por medio de investigaciones se sabe que la degeneración de la dopamina influenciada por la vía nigroestriada (una de las cuatro vías que conforman el sistema dopaminérgico) da lugar a dicha enfermedad, la cual está relacionada con movimientos anormales del cuerpo. Estudios han demostrado la acumulación de cuerpos mal plegados de α -sinucleína (denominados cuerpos de Lewy), son los responsables del desarrollo de la

enfermedad [48]. Las deposiciones de cuerpos de Lewy de la α -sinucleína tienen un papel en la degeneración de las neuronas localizadas en la parte del cerebro conocida como sustancia negra, además de otras funciones relacionadas a características motoras de la enfermedad de Parkinson (EP), como son la demencia, temblor, ansiedad, discapacidad del tracto digestivo, cambios de comportamiento e inestabilidad de la postura [49].

En la EP existe una acumulación de α -sinucleína en el cerebro, lo cual provoca ansiedad, depresión, cambios en el comportamiento, dolor, etc. Por otra parte en el intestino ocurre una invasión de microorganismos con potencial patogénico, además de un desbalance hormonal y respuestas inflamatorias [43]. La acumulación de α -sinucleína puede deberse a la abundante población de algunas bacterias, así como el incremento de la permeabilidad en el intestino delgado. Por ejemplo, un estudio demostró que el trasplante fecal de pacientes con Parkinson a ratones con sobreexpresión de α -sinucleína, generaba un incremento en los síntomas motores del Parkinson, a diferencia de los ratones que fueron tratados con heces de individuos sanos, quienes no presentaron dicho incremento [50].

Al igual que con el Alzheimer, el descenso de microorganismos productores de ácidos grasos de cadena corta como *Faecalibacterium*, *Prevotella* y *Lachnospiraceae*, se ajusta con una disminución de la producción de butirato, lo que resulta en inestabilidad postural, trastornos de la marcha y depresión en EP [48]. La

reducción de dichos microorganismos, también facilita la colonización de géneros patógenos oportunistas como *Porphyromonas* y *Corynebacterium*. El incremento de microorganismos patógenos en el intestino, provoca la permeabilización del epitelio intestinal y la producción de varias citocinas y quimiocinas inflamatorias. También se ha mencionado que, en pacientes con EP, la presencia de géneros como *Escherichia* y *Serratia* son prevalentes en pacientes sin temblor dominante, los cuales presentan una progresión más alarmante y rápida que aquellos pacientes que poseen temblores dominantes [51]. Otra cuestión a destacar es que, a pesar de que algunas bacterias que metabolizan el butirato son beneficiosas, otras como *Akkermansia muciniphila*, se ven aumentadas en pacientes con EP, ya que posee una actividad degradante de mucina (proteínas protectoras de la mucosa intestinal), lo que causa daños a la barrera intestinal, incentivando la inflamación y la permeabilidad del intestino, acelerando la agregación de α -sinucleína [52].

III. Huntington

La enfermedad de Huntington se caracteriza por deficiencias motoras, cognitivas y psiquiátricas, además de la pérdida de peso involuntaria [53]. La microbiota intestinal es fundamental en la comunicación entre intestino-cerebro, de tal modo que las alteraciones en la composición de la microbiota pueden afectar la cognición, y el comportamiento, ayudando a la progresión de

la enfermedad. Estudios realizados de muestras fecales de personas que fueron diagnosticadas con la enfermedad de Huntington y de personas sanas de la misma edad y sexo, encontraron diferencias significativas en las comunidades microbianas hallando cambios importantes en la riqueza de especies y modificaciones a nivel de Filo y Familia: incremento de Bacteroidales y Lactobacillales y disminución de Clostridiales en machos; mientras que en hembras hubo un aumento de Coriobacteriales, Erysipelotrichales, Bacteroidales, y Burkholderiales y disminución de Clostridiales [54]. En el grupo de portadores de expansión del gen de la enfermedad de Huntington, fueron identificadas vías funcionales y enzimas afectadas, encontrando asociaciones entre las bacterias intestinales, el rendimiento cognitivo y los resultados clínicos [54]. Por ejemplo, se menciona que en la enfermedad de Huntington, la disminución de la abundancia de algunas bacterias como *Eubacterium hallii* se correlaciona con signos motores más severos, y con el rendimiento de la memoria, según la prueba de Aprendizaje Verbal de Hopkins realizada [54]. Esto puede deberse a que parte de la microbiota se vincula con el metabolismo de la serina, metionina, y glicina. En el caso de la desregulación de la microbiota, es posible que haya un manejo anormal del triptófano en el cuerpo, resultando en un mayor nivel de estrés oxidativo, y por ende, ocasionando neuro-inflamación, disfunción cerebral, depresión, y dificultades de memoria.

IV. Esclerosis

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante, inflamatoria, crónica y degenerativa que daña principalmente al sistema nervioso central [55]. Estudios clínicos hechos en los últimos años con el objetivo de evaluar la composición de la microbiota en pacientes con EM remitente-recurrente (EM-RR), demostraron la interacción entre la microbiota intestinal y el sistema inmunológico jugando un papel primordial en el desarrollo de la enfermedad [56].

El estudio metagenómico del gen 16S rRNA mostró una gran cantidad de bacterias del filo Firmicutes, Euryarchaeota, Akkermansia, y una menor de Bacteroidetes en pacientes con EM, en relación con pacientes sanos [57] y con la enfermedad [58]. También se ha señalado que la baja abundancia de *Prevotella* en pacientes con EM-RR, al igual que en el Alzheimer y EP podría estar asociado con un incremento de la enfermedad, por la disminución de la producción de metabolitos antiinflamatorios y protectores. Así mismo, se ha podido vincular la presencia en gran medida de algunos taxones como Clostridia y Bacteroidetes en EM-RR, donde por ejemplo, gran parte de estas especies clostridiales no forman parte de aquellas vinculadas con la inducción de las células T reguladoras, por lo que podrían ser parte de un grupo diferente de aquellas especies relacionadas con enfermedades autoinmunes [59]. Otro dato interesante, es el hecho de que en ratones, el trasplante de microbiota fecal de individuos enfermos trastra en una mayor incidencia de encefalomiелitis autoinmune,

resultando así en síntomas de EM más severos [46].

En pacientes con EM-RR el trasplante de microbiota fecal y el papel que puede desempeñar la dieta de los individuos, son fundamentales para la restauración de la población bacteriana intestinal, reduciendo los eventos inflamatorios y la reactivación del sistema inmunológico [60].

Tratamientos enfocados a la microbiota

El desarrollar una comprensión más profunda de los mecanismos responsables en la sintomatología microbiana intestinal biósis/disbiosis es clave para el campo clínico y el sector de la salud. Existen distintas estrategias para manipular la microbiota intestinal en la prevención y tratamiento de trastornos y enfermedades. De tal modo que el futuro de la medicina está interrelacionado con la calidad de la microbiota [61].

La disbiosis intestino-cerebro, es generada por la presencia de una microbiota intestinal de bacterias distintas a las que normalmente viven en el intestino. Se sabe que la microbiota intestinal está implicada en el funcionamiento de muchos órganos, como los pulmones, riñones, hígado, corazón y cerebro. De tal modo que cualquier interrupción de la homeostasis de la microbiota dará como consecuencia el mal funcionamiento de estos órganos afectados, promoviendo la progresión de varias enfermedades relacionadas [61].

En cuanto a los tratamientos, uno de los más comunes es el trasplante de microbiota

intestinal. Por ejemplo, en relación a EM, se ha visto que el trasplante de microbiota fecal puede resultar en una mejoría de la enfermedad. Esto es corroborado gracias al estudio realizado por Borody *et al.* (2011) [62]. En este estudio clínico, algunos pacientes con EM presentaban problemas graves de movimiento en sus extremidades inferiores, constipación severa, y parestesia. Estos individuos fueron tratados con un trasplante de microbiota fecal. Los tres individuos reportados en este caso clínico denotaron una mejoría en cada uno de sus síntomas, lo que sirvió para poder concluir que el manejo adecuado de la microbiota intestinal, podría servir para tratar diversas enfermedades neurodegenerativas.

Otro tratamiento utilizado para tratar las enfermedades neurodegenerativas es el uso de probióticos, que son especies específicas de microorganismos que mejoran la salud del hospedero, y por ende, pueden reducir los síntomas presentados en enfermedades neurodegenerativas. Una revisión sistemática elaborada por Naomi *et al.*, (2021) [63], señaló que el uso de probióticos si puede ser considerado como una alternativa terapéutica para estas enfermedades. Esto se logra, ya que algunos géneros bacterianos como *Lactobacillus* sp. y *Bifidobacterium* sp., son capaces de producir neurotransmisores y neuromoduladores como acetilcolina, GABA, norepinefrina, serotonina, y dopamina, donde GABA por ejemplo, es responsable de mejorar el apartado cognitivo en personas con Alzheimer [63,64].

CONCLUSIÓN

En este trabajo destacamos la importancia que desempeña el microbioma intestinal en la salud humana y cuando este equilibrio de microorganismos endémicos se descontrola, provoca la alteración de las funciones de éste ocasionando la presencia de ciertas enfermedades entre las que destacan las enfermedades neurodegenerativas. El tratar de entender el funcionamiento y relación entre la microbiota y las enfermedades neurodegenerativas puede en un futuro ser utilizado como una herramienta para prevenir y tratar dichas enfermedades.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran la ausencia de conflicto de interés.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Programa de Posgrado en Ciencias Biológicas, UNAM (Programa de Posgrado en Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Autónoma de México) y CONAHCYT (Consejo Nacional de Humanidades Ciencia y Tecnología, México) por su invaluable apoyo becario. También agradecen al Mtro. Juan Manuel Hurtado Ramírez, Ing. Roberto P. Rodríguez Bahena por su asistencia técnica en computación y Shirley Ainsworth por sus servicios bibliográficos.

REFERENCIAS

- [1]. El-Sayed A, Aleya L, Kamel M. Microbiota's role in health and diseases.

Environ Sci Pollut Res 2021;28:36967–83.
<https://doi.org/10.1007/s11356-021-14593-z>

[2]. Biedermann L, Rogler G. The intestinal microbiota: its role in health and disease. Eur J Pediatr 2015; 174:151–67.
<https://doi.org/10.1007/s00431-014-2476-2>

[3]. Hill JM, Bhattacharjee S, Pogue AI, Lukiw WJ. The gastrointestinal tract microbiome and potential link to Alzheimer's disease. Front Neurol 2014; 5:43.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00043>

[4]. Federación Mexicana de Diabetes AC. Microbiota intestinal humana en salud y enfermedad 2015.
<https://fmdiabetes.org/microbiota-intestinal/>

[5]. Pickard JM, Zeng MY, Caruso R, Núñez G. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. Immunol Rev 2017; 279:70–89.
<https://doi.org/10.1111/imr.12567>

[6]. Schmidt TSB, Raes J, Bork P. The Human Gut Microbiome: From Association to Modulation. Cell 2018; 172:1198–215.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.02.044>

[7]. El Confidencial. Anton van Leeuwenhoek, el holandés que inventó el microscopio por casualidad 2016.
https://www.elconfidencial.com/tecnologia/2016-10-24/antoni-van-leeuwenhoek-microscopio-microbiologo_1279298/

[8]. Sasso JM, Ammar RM, Tenchov R, Lemmel S, Kelber O, Grieswelle M, *et al.* Gut Microbiome-Brain Alliance: A Landscape View into Mental and Gastrointestinal Health

and Disorders. ACS Chem Neurosci 2023; 14:1717–63.
<https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.3c00127>

[9]. Dobell C. The Discovery of the Intestinal Protozoa of Man. Proc R Soc Med 1920; 13:1–15.
<https://doi.org/10.1177/003591572001301601>

[10]. Agudo Toscano J. Pioneros de la Microbiología: Louis Pasteur. Universidad de Sevilla, 2016.

[11]. Balaram P. Historical Note: Robert Koch, Calcutta and the Comma Bacillus. Indian Acad Sci 2011.

[12]. Löll von C. Das Duell der Seuchenbekämpfer: Robert Koch vs. Louis Pasteur. GEO 2021.
<https://www.geo.de/wissen/weltgeschichte/robert-koch-vs--louis-pasteur--duell-der-seuchenbekaempfer-30544266.html>

[13]. Mackowiak PA. Recycling metchnikoff: probiotics, the intestinal microbiome and the quest for long life. Front Public Heal 2013;1:52.
<https://doi.org/10.3389/fpubh.2013.00052>

[14]. Hou K, Wu Z-X, Chen X-Y, Wang J-Q, Zhang D, Xiao C, *et al.* Microbiota in health and diseases. Signal Transduct Target Ther 2022;7:135. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>

[15]. Bonnet M, Lagier JC, Raoult D, Khelaifia S. Bacterial culture through selective and non-selective conditions: the evolution of culture media in clinical microbiology. New Microbes New Infect 2020; 34:100622.
<https://doi.org/10.1016/j.nmni.2019.100622>

- [16]. Madhuri RJ, Saraswathi M, Gowthami K, Bhargavi M, Divya Y, Deepika V. Chapter 19 - Recent Approaches in the Production of Novel Enzymes From Environmental Samples by Enrichment Culture and Metagenomic Approach. In: Buddolla VBT-RD in AM and B, editor., Academic Press; 2019, p. 251–62. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816328-3.00019-2>
- [17]. Michigan State University. Differential Media. Virtual Interact Bacteriol Lab n.d. <https://learn.chm.msu.edu/vibl/content/differential.html> (accessed July 10, 2023).
- [18]. López-Jácome LE, Hernández-Durán M, Colín-Castro CA, Ortega-Peña S, Cerón-González G, Franco-Cendejas R. Las tinciones básicas en el laboratorio de microbiología. *Investig En Discapac* 2014; 3:10–8.
- [19]. Zhou X, Li YBT-A of OM, editors. Chapter 2 - Techniques for Oral Microbiology, Oxford: Academic Press; 2015, p. 15–40. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802234-4.00002-1>
- [20]. Smith M. POLYMERASE CHAIN REACTION (PCR). *Natl Hum Genome Res Inst* 2023. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Polymerase-Chain-Reaction>
- [21]. Wang Y, Qian P-Y. Conservative Fragments in Bacterial 16S rRNA Genes and Primer Design for 16S Ribosomal DNA Amplicons in Metagenomic Studies. *PLoS One* 2009;4:e7401.
- [22]. Lindgren PB. The role of *hrp* genes during plant-bacterial interactions. *Annu Rev Phytopathol* 1997; 35:129–52. <https://doi.org/10.1146/annurev.phyto.35.1.129>
- [23]. He Y, Guo X, Xiang S, Li J, Li X, Xiang H, *et al.* Comparative analyses of phenotypic methods and 16S rRNA, *khe*, *rpoB* genes sequencing for identification of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2016; 109:1029–40. <https://doi.org/10.1007/s10482-016-0702-9>
- [24]. Paredes-Amaya CC, Valdés-García G, Juárez-González VR, Rudiño-Piñera E, Bustamante VH. The Hcp-like protein HilE inhibits homodimerization and DNA binding of the virulence-associated transcriptional regulator HilD in Salmonella. *J Biol Chem* 2018;293:6578–92. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA117.001421>
- [25]. Rubio S, Pacheco-Orozco RA, Milena Gómez A, Perdomo S, García-Robles R. Secuenciación de nueva generación (NGS) de ADN: presente y futuro en la práctica clínica. *Univ Medica* 2019;61. <https://doi.org/https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed61-2.sngs>
- [26]. Baker GC, Smith JJ, Cowan DA. Review and re-analysis of domain-specific 16S primers. *J Microbiol Methods* 2003;55:541–55. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2003.08.009>
- [27]. Hufnagel M, Carey VJ, Baldassarri L, Reinert RR, Huebner J. Distribution of four capsular serotypes of *Enterococcus faecalis* among clinical isolates from different geographical origins and infection sites. *Infection* 2006; 34:22–5. <https://doi.org/10.1007/s15010-006-4100-5>

- [28]. Son W-G, Graham TA, Gannon VPJ. Immunological characterization of *Escherichia coli* O157:H7 intimin gamma1. Clin Diagn Lab Immunol 2002;9:46–53. <https://doi.org/10.1128/cdli.9.1.46-53.2002>
- [29]. Singhal N, Kumar M, Kanaujia PK, Virdi JS. MALDI-TOF mass spectrometry: an emerging technology for microbial identification and diagnosis. Front Microbiol 2015;6. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00791>
- [30]. Croxatto A, Prod'hom G, Greub G. Applications of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical diagnostic microbiology. FEMS Microbiol Rev 2012;36:380–407. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00298.x>
- [31]. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiiano GAD, Gasbarrini A, *et al.* What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. Microorganisms 2019;7. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>
- [32]. Smith BC, Zolnik CP, Usyk M, Chen Z, Kaiser K, Nucci-Sack A, *et al.* Distinct Ecological Niche of Anal, Oral, and Cervical Mucosal Microbiomes in Adolescent Women. Yale J Biol Med 2016;89:277–84.
- [33]. Marchiando AM, Shen L, Graham WV, Edelblum KL, Duckworth CA, Guan Y, *et al.* The epithelial barrier is maintained by in vivo tight junction expansion during pathologic intestinal epithelial shedding. Gastroenterology 2011;140:1202–8.
- [34]. Wehkamp J, Koslowski M, Wang G, Stange EF. Barrier dysfunction due to distinct defensin deficiencies in small intestinal and colonic Crohn's disease. Mucosal Immunol 2008;1 Suppl 1:S67-74. <https://doi.org/10.1038/mi.2008.48>
- [35]. Gomma EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. Antonie Van Leeuwenhoek 2020;113:2019–40. <https://doi.org/10.1007/s10482-020-01474-7>
- [36]. Waxenbaum JA, Reddy V, Varacallo M. Anatomy, Autonomic Nervous System. 2022.
- [37]. Karemaker JM. An introduction into autonomic nervous function. Physiol Meas 2017;38:R89–118. <https://doi.org/10.1088/1361-6579/aa6782>
- [38]. Costa M, Brookes SJH, Hennig GW. Anatomy and physiology of the enteric nervous system. Gut 2000; 47:iv15--iv19. https://doi.org/10.1136/gut.47.suppl_4.iv15
- [39]. Geng Z-H, Zhu Y, Li Q-L, Zhao C, Zhou P-H. Enteric Nervous System: The Bridge Between the Gut Microbiota and Neurological Disorders. Front Aging Neurosci 2022;14. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.810483>
- [40]. Gaykema RPA, Goehler LE, Lyte M. Brain response to cecal infection with *Campylobacter jejuni*: analysis with Fos immunohistochemistry. Brain Behav Immun 2004;18:238–45. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2003.08.002>
- [41]. Tanida M, Yamano T, Maeda K, Okumura

N, Fukushima Y, Nagai K. Effects of intraduodenal injection of *Lactobacillus johnsonii* La1 on renal sympathetic nerve activity and blood pressure in urethane-anesthetized rats. *Neurosci Lett* 2005;389:109–14.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.07.036>

[42]. Ojeda J, Ávila A, Vidal PM. Gut Microbiota Interaction with the Central Nervous System throughout Life. *J Clin Med* 2021;10. <https://doi.org/10.3390/jcm10061299>

[43]. Singh MP, Chakrabarty R, Shabir S, Yousuf S, Obaid AA, Moustafa M, *et al.* Influence of the Gut Microbiota on the Development of Neurodegenerative Diseases. *Mediators Inflamm* 2022;2022:3300903. <https://doi.org/10.1155/2022/3300903>

[44]. Alzheimer's Disease International. Dementia facts & figures. Alzheimer's Dis Int n.d. <https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/>

[45]. Bairamian D, Sha S, Rolhion N, Sokol H, Dorothée G, Lemere CA, *et al.* Microbiota in neuroinflammation and synaptic dysfunction: a focus on Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* 2022; 17:19. <https://doi.org/10.1186/s13024-022-00522-2>

[46]. Zhang H, Chen Y, Wang Z, Xie G, Liu M, Yuan B, *et al.* Implications of Gut Microbiota in Neurodegenerative Diseases. *Front Immunol* 2022;13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.785644>

[47]. Cammann D, Lu Y, Cummings MJ, Zhang ML, Cue JM, Do J, *et al.* Genetic correlations

between Alzheimer's disease and gut microbiome genera. *Sci Rep* 2023;13:5258. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-31730-5>

[48]. Varesi A, Campagnoli LIM, Fahmideh F, Pierella E, Romeo M, Ricevuti G, *et al.* The Interplay between Gut Microbiota and Parkinson's Disease: Implications on Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci* 2022;23. <https://doi.org/10.3390/ijms232012289>

[49]. Shkodina AD, Tarianyk KA, Boiko DI, Zehravi M, Akter S, Md. Ashraf G, *et al.* Cognitive and affective disturbances in patients with Parkinson's disease: Perspectives for classifying of motor/neuropsychiatric subtypes. *Neurosci Lett* 2022;781:136675. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neulet.2022.136675>

[50]. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, *et al.* Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinsons Disease. *Cell* 2016;167:1469-1480.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.018>

[51]. Vascellari S, Melis M, Palmas V, Pisanu S, Serra A, Perra D, *et al.* Clinical phenotypes of Parkinson's disease associate with distinct gut microbiota and metabolome enterotypes. *Biomolecules* 2021;11:144.

[52]. Amorim Neto DP, Bosque BP, de Godoy J V, Rodrigues P V, Meneses DD, Tostes K, *et al.* Akkermansia muciniphila induces mitochondrial calcium overload and α -synuclein aggregation in an enteroendocrine cell line. *iScience*. 2022; 25: 103908. CAS PubMed PubMed Cent Artic 2022.

- [53]. Gubert C, Choo JM, Love CJ, Kodikara S, Masson BA, Liew JJM, *et al.* Faecal microbiota transplant ameliorates gut dysbiosis and cognitive deficits in Huntington's disease mice. *Brain Commun* 2022;4:fcac205. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac205>.
- [54]. Wasser CI, Mercieca E-C, Kong G, Hannan AJ, McKeown SJ, Glikmann-Johnston Y, *et al.* Gut dysbiosis in Huntington's disease: associations among gut microbiota, cognitive performance and clinical outcomes. *Brain Commun* 2020;2:fcaa110. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa110>
- [55]. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet* 2018;391:1622–36. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30481-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30481-1)
- [56]. Thirion F, Sellebjerg F, Fan Y, Lyu L, Hansen TH, Pons N, *et al.* The gut microbiota in multiple sclerosis varies with disease activity. *Genome Med* 2023;15:1. <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01148-1>
- [57]. Cosorich I, Dalla-Costa G, Sorini C, Ferrarese R, Messina MJ, Dolpady J, *et al.* High frequency of intestinal T(H)17 cells correlates with microbiota alterations and disease activity in multiple sclerosis. *Sci Adv* 2017;3:e1700492. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1700492>
- [58]. Jangi S, Gandhi R, Cox LM, Li N, von Glehn F, Yan R, *et al.* Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nat Commun* 2016;7:12015. <https://doi.org/10.1038/ncomms12015>
- [59]. Miyake S, Kim S, Suda W, Oshima K, Nakamura M, Matsuoka T, *et al.* Dysbiosis in the Gut Microbiota of Patients with Multiple Sclerosis, with a Striking Depletion of Species Belonging to Clostridia XIVa and IV Clusters. *PLoS One* 2015;10:e0137429. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137429>
- [60]. Schepici G, Silvestro S, Bramanti P, Mazzon E. The Gut Microbiota in Multiple Sclerosis: An Overview of Clinical Trials. *Cell Transplant* 2019; 28:1507–27. <https://doi.org/10.1177/0963689719873890>
- [61]. Gebrayel P, Nicco C, Al Khodor S, Bilinski J, Caselli E, Comelli EM, *et al.* Microbiota medicine: towards clinical revolution. *J Transl Med* 2022;20:111. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03296-9>
- [62]. Borody T, Leis S, Campbell J, Torres M, Nowak A. Fecal Microbiota Transplantation (FMT) in Multiple Sclerosis (MS): 942. *Off J Am Coll Gastroenterol | ACG* 2011;106.
- [63]. Naomi R, Embong H, Othman F, Ghazi HF, Maruthey N, Bahari H. Probiotics for Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Nutrients* 2021; 14. <https://doi.org/10.3390/nu14010020>
- [64]. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res* 2018;1693:128–33. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.03.015>