



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

REVISIÓN SISTEMÁTICA: PAPEL DE LA MICROBIOTA
INTESTINAL SOBRE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN
HUMANOS

Tesis para obtener el título de:
LICENCIADO EN BIOLOGÍA

PRESENTA:

Edgar Hernández Hernández

Director: Dr. I. Daniel Limón Pérez de León
Laboratorio de Neurofarmacología
Facultad de Ciencias Químicas

Co-Director: Dra. Aleidy Patricio Martínez
Facultad de Ciencias Biológicas



Enero del 2023

Agradecimiento

A mis padres, mi hermano, profesores, amigos y todo aquello que me permitió llegar a donde estoy ahora. Muchas gracias.

Dedicatoria

A mi familia y a mis seres queridos.

Índice

Resumen.....	5
Introducción.....	6
1.1 La enfermedad de Alzheimer (EA).....	6
1.2 Neurotransmisión colinérgica	8
1.3 Marcadores biológicos de EA.....	8
1.4 Proteína Amiloide (Aβ)	8
1.5 Proteína TAU.....	9
1.6 Factores relacionados con la EA.....	9
1.7 Fármacos utilizados para tratar la EA.....	10
1.8 Microbiota intestinal.....	10
1.9 Disbiosis.....	10
1.10 Microbiota intestinal a lo largo de la vida.....	11
1.11 Microbiota de adultos mayores.....	11
1.12 Microbiota en la EA.....	12
1.13 Papel de algunas bacterias en la EA.....	13
1.14 Antibióticos.....	17
1.15 Trasplante de microbiota fecal.....	17
1.16 Probióticos.....	18
1.17 Dieta.....	18
1.18 Prebióticos.....	19
1.19 La microglía, la EA y la microbiota.....	19
2.0 Justificación.....	22
3.0 Objetivos.....	23
3.1 Objetivo General.....	23
3.2 Objetivos particulares.....	23
4.0 Materiales y métodos.....	24
4.1 Bases de datos.....	24
4.2 Términos y filtros utilizados en la formación de ecuaciones de búsqueda.....	25
4.3 Primera etapa de selección.....	27
4.4 Segunda etapa de selección.....	27

4.5 Tercera etapa de selección.....	28
5.0 Resultados.....	30
5.1 Primera etapa	31
5.2 Segunda etapa.....	32
5.3 Tercera etapa.....	32
6.0 Discusión.....	33
7.0 Conclusiones.....	43
7.1 Perspectivas.....	43
9.0 Bibliografía.....	49

Anexo de figuras

Fig. 1 Factores relacionados con la EA.....	8
Fig. 2 El eje microbiota-intestino-cerebro.....	15
Fig. 3 Participación de la microbiota intestinal en el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer.....	17
Fig. 4 Microbiota en EA.....	19
Fig. 5 Tratamientos dirigidos a la microbiota intestinal en la EA.....	22
Fig. 6 Diagrama de flujo para la creación de la base de datos en Rayyan.....	27
Fig. 7 Diagrama de trabajo para la realización de esta revisión sistemática... 	30
Fig. 8. Resultados obtenidos de las 4 etapas de selección en esta revisión sistemática.....	32
Fig. 9: Resultados de la primera etapa de selección de la revisión bibliográfica.	32
Fig. 10 Resultados de la segunda etapa de selección.....	34
Fig. 11: Resultados de la tercera etapa.....	35
Fig. 12 Translocación bacteriana hacia el cerebro:	40
Fig. 13 La Disbiosis en la EA.....	47

Anexo 2 Tablas

Tabla 1: Ecuación de búsqueda para la base de datos Pubmed.....	28
Tabla 2: Ecuación de búsqueda para la base de datos Scopus.....	28
Tabla 3: Ecuación de búsqueda para la base de datos Ebscohost.....	28
Tabla 4: Modificaciones en la microbiota humana relacionada con la EA.....	38
Tabla 5: Otros estudios que muestran evidencia indirecta de la microbiota sobre la EA.....	39

Resumen

La microbiota intestinal es una compleja comunidad microbiana compuesta por todos los microorganismos del tracto intestinal, conformada por bacterias, arqueas, virus, hongos, protozoos; estos microorganismos interactúan con su ambiente y con otros microorganismos, regulando sus poblaciones y la salud del hospedero. Recientes investigaciones han evidenciado que estos microorganismos desempeñan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (EA) a través de varios mecanismos, como la activación del sistema inmunológico, la promoción de la inflamación periférica y del sistema nervioso central. Esta revisión abordó el papel que desempeñan los microorganismos en el desarrollo de la EA en humanos, por lo que se realizó una revisión sistemática de artículos experimentales publicados en el periodo de 2018 al 2021 que exponen el papel de la microbiota intestinal en el desarrollo, la fisiopatología y el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, a partir de las bases de datos PUBMED, SCOPUS, Y EBSCO HOST. Los criterios de inclusión y de exclusión se describen en la metodología. Encontramos que la microbiota intestinal relacionada con la EA, evidencia un perfil alterado a favor de la agregación del péptido amiloide, de la neuroinflamación, de la interrupción de la barrera epitelial gastrointestinal y de la disbiosis relacionada a la EA, la cual se diferencia perfectamente de otras demencias; además se observó, que la actividad metabólica bacteriana a través de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) o metabolitos relacionados con la EA, pueden prevenir el desarrollo de la enfermedad o exacerbar sus síntomas y promover su desarrollo. En conclusión, la microbiota intestinal juega un papel importante en la prevención, desarrollo y progresión de la EA, sin embargo, se necesitan más estudios experimentales sobre pacientes con EA para poder entender puntualmente, el efecto de las bacterias y sus metabolitos en el desarrollo de EA, por medio de intervenciones como la administración de trasplante de microbiota fecal, administración de antibióticos, suplementación con prebióticos y probióticos y la modulación de la microbiota a través de la dieta.

1. Introducción

1.1 La enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un problema sanitario a nivel mundial, cada año aumenta el número de pacientes diagnosticados con este tipo de demencia, por lo que se requiere de tratamientos, personal capacitado y atención de sus familiares; esta enfermedad no solo afecta al paciente, sino también a la economía, a la integridad social y a la salud emocional de todas las personas que se involucran (Wimo y Prince, 2010).

Según la OMS la demencia es un síndrome de naturaleza crónica y progresiva, se caracteriza por afectar el aprendizaje, la memoria, el pensamiento, el razonamiento, la resolución de problemas, el abordaje de cálculos, el lenguaje y el juicio; es una enfermedad neurodegenerativa progresiva, sus causas pueden ser variadas, desde lesiones cerebrales, hasta las relacionadas con la presión arterial alta. Los síntomas aparecen paulatinamente conforme progresa la enfermedad; en una etapa inicial los pacientes olvidan cosas, como en donde dejaron objetos, en una segunda etapa los pacientes olvidan el nombre de familiares y se pueden llegar a sentir desorientados, en la etapa tardía el paciente puede perder totalmente la noción del espacio y el tiempo y depender totalmente de los cuidadores (WHO, 2020).

La EA es un conjunto de cambios neuropatológicos, identificado por marcadores *in vivo* y por examen post mortem (Jack *et al.*, 2018).

En el año 2015 se reportó que 46,8 millones de personas padecían EA en todo el mundo, y los gastos generados para tratarlos llegó hasta los 818 mil millones, lo que significa una inversión económica importante; se estima que para el 2050 aumentaron los casos a 135,5 millones de pacientes (Prince *et al.*, 2015), por lo que generar estrategias de prevención y nuevos fármacos es importante para la sociedad mundial. Por otra parte, la prevalencia de esta enfermedad varía entre los países del mundo, las tasas más altas se encuentran en los países desarrollados y con una población senil alta, aunque la tendencia predice que los países con bajos recursos albergaran hasta el 68% de la población de pacientes con demencia en un futuro (Prince *et al.*, 2015).

Hoowon y Ji Yeon (2021), afirman que la EA es un padecimiento neurológico desencadenado por la suma de muchas etiologías, como deficiencia colinérgica, toxicidad de la proteína beta amiloide ($A\beta$), la hiperfosforilación de la proteína tau, la disfunción sináptica, el estrés oxidativo, la neuroinflamación, la predisposición genética a la enfermedad, mutaciones a lo largo de la vida que desregulan procesos homeostáticos y regulativos como la muerte celular programada, la eliminación de proteínas y la formación de ovillos neurofibrilares; por otra parte, una disbiosis intestinal puede promover la siembra cruzada de la proteína $A\beta$ y aumentar la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), la disfunción oxidativa y la mitocondrial, el proceso de envejecimiento y el aumento de la epigénesis a favor de la demencia; además los factores externos como el estrés, los malos hábitos alimenticios y de vida, y los trastornos del sueño pueden contribuir al desarrollo de la EA (Fig.1) (Hoowon y Ji Yeon, 2021).

Factores relacionados con la EA

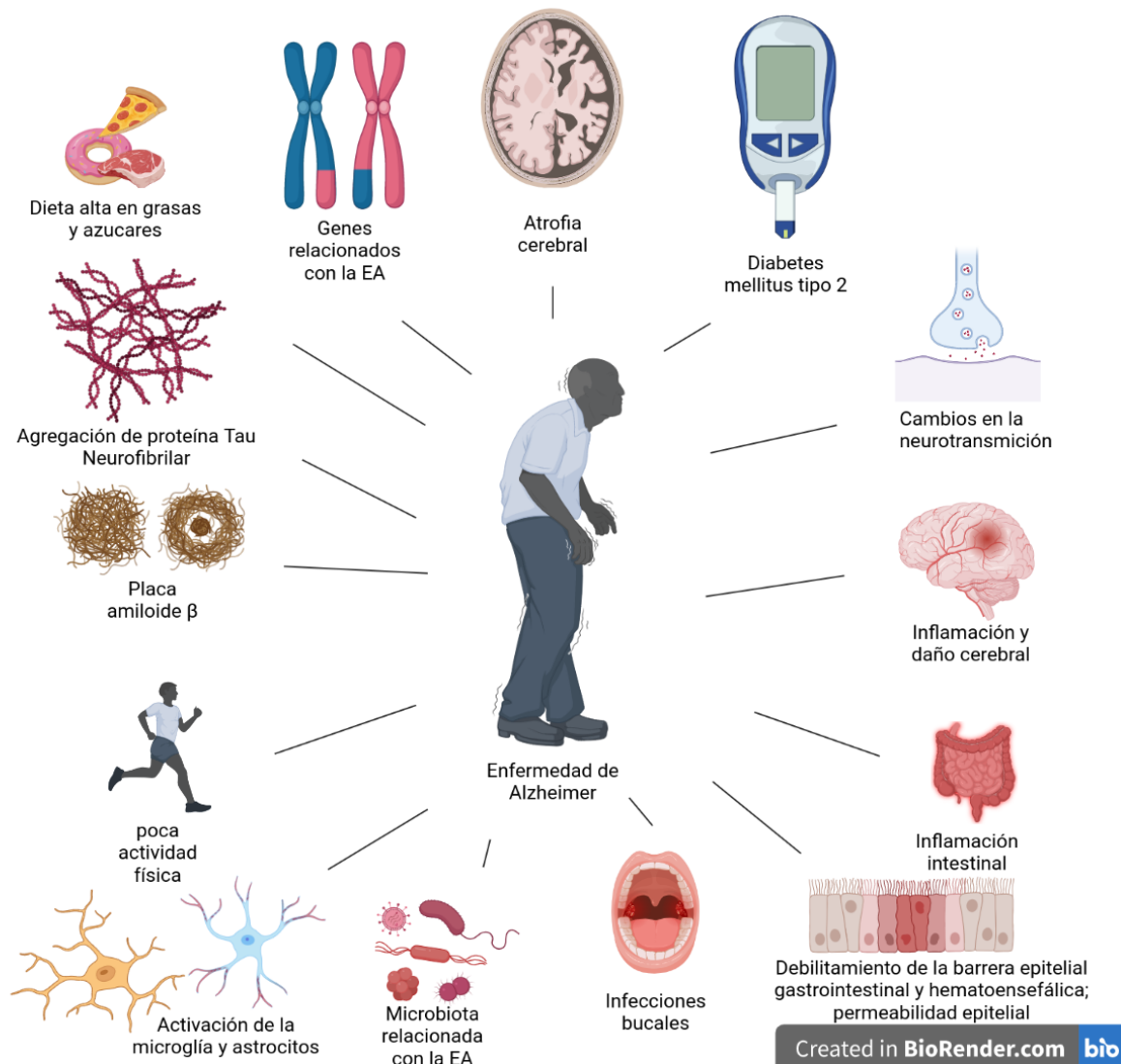


Fig. 1 Factores relacionados con la EA. La enfermedad de Alzheimer es un padecimiento neurológico con una etiología desconocida, sin embargo, se han podido vincular algunos factores que intervienen en su promoción y aumentan las probabilidades de su desarrollo, dentro de las cuales podemos encontrar la genética, la vejez, el depósito de A β , la formación de ovillos neurofibrilares por proteína Tau hiperfosforilada, la inflamación de la microglia, la disbiosis gastrointestinal, infecciones por *Porphyromonas gingivalis*, el debilitamiento de la barrera epitelial gastrointestinal y hematoencefálica, la inflamación intestinal asociada a la disbiosis y el aumento de la permeabilidad, la poca actividad física, una dieta alta en grasas y carbohidratos, diabetes mellitus tipo 2 y daño cerebral son factores relacionados con la EA.

Según Mango y colaboradores (2019), la EA es el resultado de la interacción de muchos factores que se acumulan a lo largo de la vida; la disfunción sináptica se ha identificado como una de las causas más relevantes en el progreso de la enfermedad, debido a la interrupción de varios procesos neuronales, la deficiencia de proteínas sinápticas y de plasticidad neuronal que permiten el aprendizaje y una vida normal, en la EA se provoca la interrupción de procesos como la potenciación a

largo plazo (PLP) y la depresión a largo plazo (DLP), además, múltiples estudios han demostrado que la alteración de la expresión de proteínas sinápticas y la plasticidad sináptica fueron eventos tempranos durante la progresión de la EA en muestras de cerebro humano y de ratón (Mango *et al.*, 2019; Ju y Tam, 2022).

Por otra parte, se han identificado alteraciones de neurotransmisores en pacientes con EA, como la neurotransmisión colinérgica, glutamatérgica, gabaérgica, monoaminérgica, cannabinoide y orexigénica, de acuerdo con esto, todos estos sistemas de neurotransmisión están alterados en pacientes con EA (Ju y Tam, 2022).

1.2 Neurotransmisión colinérgica

Particularmente se han encontrado alteraciones en la neurotransmisión colinérgica relacionada con la EA, la evidencia experimental muestra que en cerebros de pacientes con EA, los niveles de acetilcolina en el líquido cefalorraquídeo son menores que en personas sanas, además en cerebros de pacientes con EA se ha encontrado una pérdida neuronal en el núcleo basal de Meynert, el cual está involucrado en la producción de este neurotransmisor (Ju y Tam, 2022).

1.3 Marcadores biológicos de EA

1.4 Proteína amiloide β ($A\beta$).

Los marcadores histopatológicos como la proteína Tau y la proteína $A\beta$ son característicos de la EA y permiten identificar patológicamente a los pacientes con EA ya que “la patología de la EA puede verse como lesiones positivas (manifestaciones) que pueden observarse mediante microscopía, es decir, ovillos neurofibrilares que contienen tau, placas que contienen a la proteína $A\beta$, glía activada o endosomas agrandados. Alternativamente, la EA puede verse como un fenómeno negativo ("encubierto"), es decir, la pérdida de la homeostasis sináptica, de las neuronas o de la integridad de la red neuronal” (Knopman *et al.*, 2021).

Gracias a las investigaciones experimentales in vivo e in vitro se ha encontrado que los péptidos $A\beta$ se derivan de la proteína precursora de amiloide (APP) a través de la vía amiloidogénica, tras la escisión de APP por β -secretasas y γ -secretasas, se forman monómeros de $A\beta$ y se secretan al espacio extracelular donde los

monómeros A β 42 se comienzan a agregar hasta formar placas y dañar la sinapsis neuronal. Además de monómeros de A β , la vía amiloidogénica también forma otras moléculas como la proteína precursora de amiloide soluble beta (APPs β), fragmento carboxilo-terminal de la proteína precursora de apolipoproteína escindido por β -secretasa (β CTF) y dominio intracelular de la proteína precursora de amiloide (AICD), las cuales pueden intervenir en la prevención de la formación de placas de A β . La secreción de A β en el espacio extracelular es un fenómeno normal dependiente de la actividad sináptica, además la agregación de la proteína A β también depende del ciclo de horas sueño-vigilia, durante el día la proteína se acumula y durante el sueño la proteína se desecha (Knopman *et al.*, 2021). De acuerdo con la hipótesis de la proteína A β en la EA, los oligómeros formados por esta proteína son tóxicos para las neuronas, interrumpen la sinapsis e interactúan con el receptor metabotrópico de glutamato 5, los receptores NMDA, la subunidad α 7 del receptor nicotínico de acetilcolina y los receptores de insulina. Además, los otros subproductos de la vía amiloidogénica también parecen intervenir en la sinapsis neuronal jugando un papel en la función endosomal y lisosomal (Knopman *et al.*, 2021).

1.5 Proteína Tau

La proteína Tau está asociada a los microtúbulos presentes en el citoplasma de los axones aunque también se encuentra en compartimentos presinápticos, postsinápticos y en la membrana nuclear, la función principal de la proteína Tau es la estabilización de los microtúbulos. Esta proteína puede sufrir modificaciones postraduccionales y sufrir agregación, acumulándose en forma hiperfosforilada en cuerpos celulares y dendritas (Knopman *et al.*, 2021). La proteína Tau se transporta a través de la sinapsis entre neuronas y glía, sin embargo, las modificaciones postraduccionales modifican su función y permiten la agregación, el acumulamiento, la neurodegeneración y la tasa de progresión de la EA. La proteína Tau aparece agregada en ovillos neurofibrilares, hilos de neuropilo y neuritas dendríticas las cuales se agregan e interrumpen la comunicación neuronal; la taupatía puede presentarse sin la necesidad de EA, pero a la par con la amiloidosis, la acumulación de tau desde el lóbulo temporal medial hasta las cortezas de asociación temporal,

parietal y frontal interconectadas se ven afectadas y reflejan un daño característico de los pacientes con EA (Knopman *et al.*, 2021).

1.6 Factores genéticos relacionados con la EA.

El gen *APOE* codifica la proteína ApoE la cual es producida por astrocitos y microglía activada, en humanos tiene 3 isoformas las cuales son ApoE2, ApoE3 y ApoE4, esta proteína se ha identificado como un precursor importante para el desarrollo de la EA en etapas tempranas, además la presencia del alelo *APOE* ϵ 4 aumenta las probabilidades del desarrollo de EA, esto mediante la agregación de la A β en el cerebro mediante la alteración de la siembra de A β . Las tres isoformas tienen diferentes tasas de eliminación y siembra de la proteína A β , específicamente, ApoE4 tiene la tasa de agregación ApoE4 más alta, por lo que se le considera un gen de riesgo (Knopman *et al.*, 2021).

Otro mecanismo relevante que se altera en la EA es la homeostasis sináptica la cual está involucrada en la transmisión de señales y de moléculas que involucran el progreso de la EA como las proteínas Tau y A β . Se ha podido describir que en la EA, organelos como los lisosomas encargados de eliminar la proteína A β y β CTF pierden su función y permiten que se acumule la proteína A β dentro del interior intracelular (Knopman *et al.*, 2021).

1.7 Fármacos utilizados para tratar la EA

Los fármacos utilizados para tratar la EA se limitan a tres inhibidores de la colinesterasa (donepezilo, rivastigmina y galantamina) y el antagonista del receptor NMDA como la memantina. Los inhibidores de la colinesterasa están aprobados en los Estados Unidos Americanos (EUA) y Europa para la demencia leve a moderada. Estos medicamentos ofrecen beneficios modestos a la hora de tratar la EA retrasando los síntomas hasta 6 meses o más. Los efectos adversos de los inhibidores de la colinesterasa incluyen náuseas, vómitos, heces blandas o pérdida del apetito en una minoría de personas y, con menor frecuencia, calambres musculares, dolores de cabeza y sueños desagradables. La memantina está aprobada en los EUA, sus efectos también son bastante modestos y los efectos adversos de la memantina son menores. Ni los inhibidores de la colinesterasa ni la memantina tienen efectos relevantes sobre la biología subyacente de la EA. Sin

embargo aún se están buscando fármacos que ayuden a retrasar, prevenir y tratar la EA (Knopman *et al.*, 2021).

1.8 Microbiota intestinal

La microbiota intestinal está compuesta por bacterias, virus, archaeas, protozoos y hongos, microorganismos que regulan la salud del huésped, favoreciendo la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) o perjudicando a partir de infecciones y disbiosis (Cryan *et al.*, 2018). El microbioma humano se refiere a la población total de microorganismos con sus genes y metabolitos que colonizan el cuerpo humano (Icaza-Chávez, 2013).

1.9 Disbiosis

La disbiosis es la alteración de la microbiota intestinal, además esta alteración provoca reacciones adversas en el hospedero. La disbiosis se ha asociado con el desarrollo de enfermedades metabólicas e inmunitarias como la diabetes, el asma, y las enfermedades neurodegenerativas.(Icaza-Chávez, 2013)

Las bacterias en los intestinos son mucho más que simples pasajeros que llevamos en el cuerpo, hoy en día se consideran un órgano metabólico muy importante, son capaces de regular el sistema inmunológico (Clarck *et al.*, 2019), intervienen en la nutrición y la inflamación sistémica, es decir las bacterias son capaces de ayudarnos a digerir lo que comemos, aquellas azúcares tan grandes y pesadas que no podemos digerir, llamados polisacáridos, pueden ser utilizados por estas, y a partir de ellos sintetizar AGCC los cuales influyen en la activación del sistema inmune, la producción de citocinas pro o anti inflamatorias, el mantenimiento de las barreras gastrointestinales que evitan que nuestros intestinos sean permeables, el procesamiento de medicamentos (Clarck *et al.*, 2019) e incluso de sustancias nocivas, además las bacterias patógenas pueden producir sustancias proinflamatorias que contribuyen al deterioro de la salud, como LPS, moléculas que ayudan a identificar bacterias patógenas y que activan el sistema inmunológico.

1.10 Microbiota intestinal a lo largo de la vida

La microbiota se adquiere mayoritariamente desde el nacimiento a través del canal del parto ya sea vaginal, o por cesárea, si se nace vía vaginal, el recién nacido

obtendrá una microbiota donada por la madre, en cambio si nace por cesárea las bacterias que colonizan al recién nacido pueden ser aquellas que estén en contacto directo con él, como la piel de la madre y el ambiente hospitalario, por otra parte el desarrollo de la microbiota de cada individuo depende de su dieta, su hábitos, su genética, y lo que vive a diario, los recién nacidos que son amamantados por sus madres desarrollan una microbiota distinta de aquellos que toman fórmula, y cuando crecemos, las bacterias dentro de nuestros intestinos cambian en función de nuestra dieta (Cryan *et al.*, 2018).

1.11 Microbiota de adultos mayores

Las investigaciones en modelos animales y humanos han relevado la importancia de la microbiota intestinal sobre el desarrollo y tratamiento de varias enfermedades psiquiátricas como depresión, esquizofrenia, ansiedad, enfermedad de Parkinson y EA (Spichak *et al.*, 2021, Li-Hao, et al., 2019). Gracias a investigaciones en modelos animales se sabe que la edad avanzada contribuye al aumento de la permeabilidad intestinal, además la microbiota intestinal envejecida contribuye a la inflamación sistémica general (Thevaranjan *et al.*, 2017) lo que está relacionado con la EA. Un estudio en moscas drosophila, encontró que la disbiosis de la microbiota intestinal precede y predice el aumento de la permeabilidad intestinal en moscas seniles, además, los cambios en la composición microbiana contribuyen a cambios en la función excretora y la activación de genes inmunitarios en el intestino que envejece, a favor de la permeabilidad, lo que evidencia el papel regulador de la microbiota en el intestino permeable (Clark *et al.*, 2015).

Por otra parte, la microbiota intestinal de adultos mayores es mucho más inestable que la de adultos jóvenes, además la microbiota intestinal entre individuos muestra una variabilidad extrema y la proporción de *Bacteroides*, *Firmicutes* y otros filos es más evidente (Claesson *et al.*, 2011). Se ha podido observar que la microbiota intestinal en ancianos cambia favoreciendo el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, por lo que la microbiota puede contribuir al desarrollo de padecimientos relacionados con la edad como EA, enfermedad de Parkinson (EP), esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Además, la evidencia sugiere que la microbiota tiene un papel inmunomodulador, pro, o antiinflamatorio, por lo que vale la pena

seguir investigando su relación con enfermedades neurodegenerativas como EA y EP (Fang, et al., 2020, Carranza-Naval *et al.*, 2021).

1.12 Microbiota en la EA.

Existe evidencia que sugiere una participación de microorganismos patógenos en el desarrollo de la EA, el eje microbiota-intestino-cerebro es una vía bidireccional que conecta las bacterias del intestino con el cerebro y viceversa, las bacterias en el intestino afectan directa o indirectamente la salud del cerebro, la presencia de patógenos en el intestino promueve la producción de la proteína A β , el cual es un marcador biológico propio de la EA (Spitzer *et al.*, 2016, Giau *et al.*, 2018, Fig.2). En un modelo de ratón de EA libre de gérmenes se encontró que la ausencia de bacterias en los intestinos, disminuye la producción de péptido amiloide en el cerebro, además de que aumentan las enzimas encargadas de destruir la proteína A β en el cerebro y se reduce la inflamación, en contraste, los ratones colonizados convencionalmente evidencian un elevado depósito de proteína A β , y su microbiota es diferente de ratones silvestres, por si fuera poco el inóculo de microbiota de ratones colonizados convencionalmente a ratones libres de gérmenes promueven el depósito de A β , cosa que no sucede si la microbiota donada es de un ratón silvestre (Harach *et al.*, 2015). Por otra parte, en pacientes humanos se ha visto que la activación disfuncional de genes relacionados con el sistema inmunológico y la alteración de la barrera hematoencefálica, permiten la translocación bacteriana junto con sus metabolitos en pacientes con EA (Carter, 2017). Además la microbiota intestinal es capaz de regular la actividad de la microglía en el SNC (Erny *et al.*, 2015) y se entiende que la microglía puede desempeñar un papel clave en el desarrollo de la EA debido al aumento de la neuroinflamación (Hansen *et al.*, 2020). La incidencia conjunta de varios patógenos permite el aumento de resistencia a la insulina, el aumento de glucosa en la sangre, la infección por levadura en el cerebro, el aumento de depósito de péptido amiloide por presencia de patógenos en el cerebro, y el aumento de citocinas proinflamatorias que contribuyen a la neuroinflamación y el propio aumento de patógenos en el cerebro, lo que se convierte en un círculo vicioso (Block, 2019) y lo que podría promover la neuropatología relacionada con la EA.

Las cepas bacterianas conocidas por producir fibras amiloides extracelulares funcionales son *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Salmonella typhimurium*, *Bacillus subtilis*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Staphylococcus aureus*. Por ejemplo, se demostró que la endotoxina de *E. coli* induce la formación de fibrillas A β *in vitro*, lo que implica su participación en la patogénesis de la EA (Pistollato *et al.*, 2016).

Gracias a las investigaciones sobre la microbiota en modelos experimentales y en humanos sabemos que la microbiota intestinal en etapas avanzadas de la vida evidencia un perfil alterado a favor de la inflamación periférica y una disminución de bacterias antiinflamatorias como *Alistipes spp* (Langille *et al.*, 2014, van Tongeren *et al.*, 2005) lo que juega un papel en la salud del huésped.

1.13 Papel de algunas bacterias en la EA

La microbiota intestinal desempeña un rol importante en la regulación y gestión de la respuesta inmunológica local y periférica en el hospedero, impide el asentamiento de organismos patógenos por medio de competencia, produce sustancias químicas, enzimas y metabolitos que lo pueden ayudar o perjudicar como el propionato, el cual puede promover la salud de la barrera hematoencefálica a través de la disminución del estrés oxidativo, de la regulación de actividad inflamatoria de la microglía asociada a la edad y de la disminución de la filtración de patógenos a través de la barrera hematoencefálica, recientemente se ha visto implicado en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, como ya se ha mencionado (Fang *et al.*, 2020, McManus y Heneka 2017, Hoyles *et al.*, 2018, Matt *et al.*, 2018). De forma que en la EA se presentan cambios en la ecología de los microorganismos presentes en los intestinos de pacientes con este padecimiento como se muestra en la figura 2.

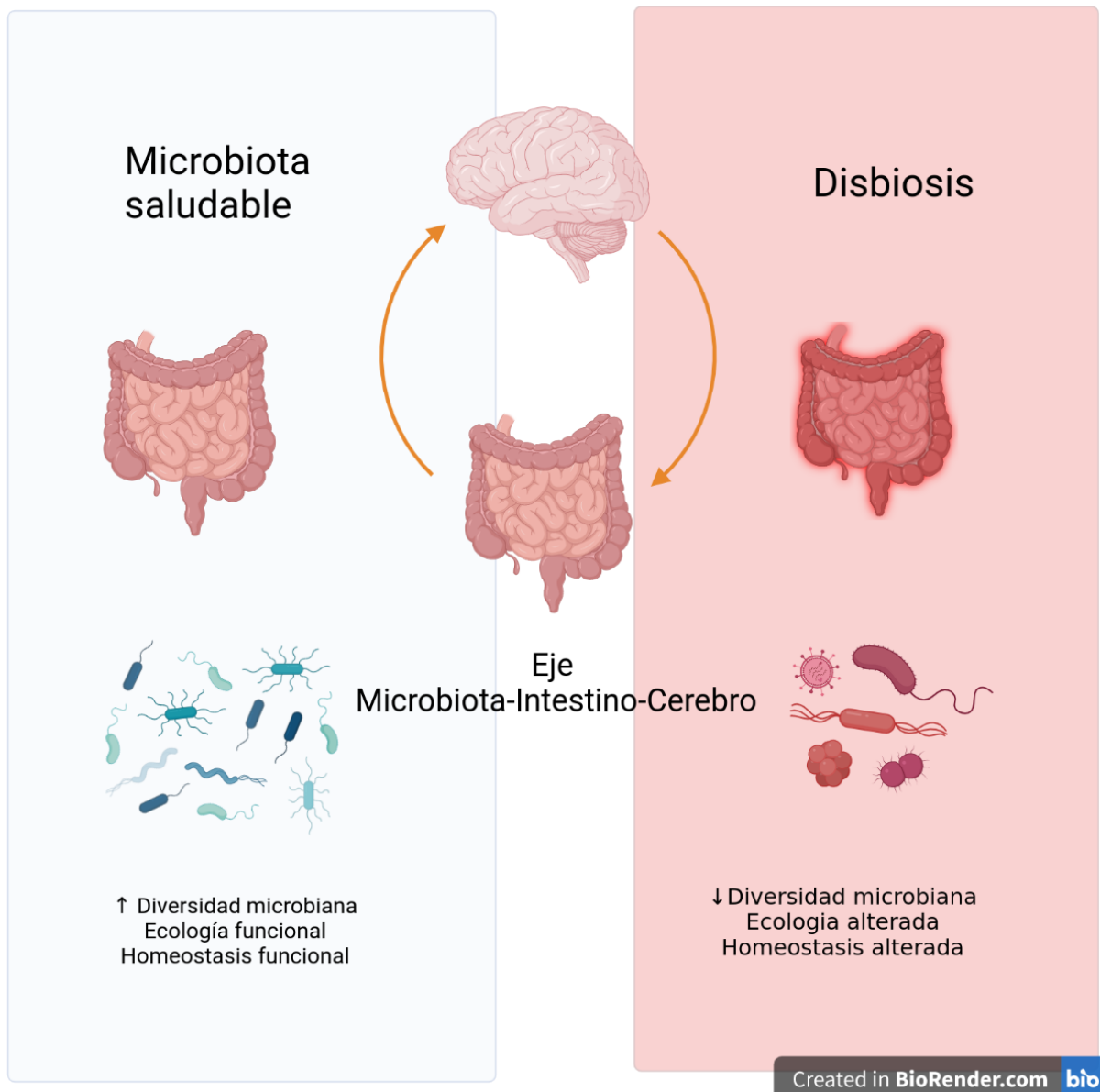


Fig. 2 El eje microbiota-intestino-cerebro. Es una ruta de comunicación bidireccional que comunica a las bacterias con el SNC desde el intestino hacia el cerebro y viceversa, los primeros trabajos que lograron evidenciar una comunicación directa entre el tracto gastrointestinal y el cerebro sorprendieron a la comunidad científica, por ejemplo los trabajos de Beaumont (1822). Recientemente, el eje microbiota-intestino-cerebro es un concepto cada vez más claro; las bacterias, mediante la producción de metabolitos logran alcanzar al SNC e intervenir en su desarrollo y maduración; mediante la producción de neurotransmisores o precursores, las bacterias pueden modificar el comportamiento animal, enviando señales a través del nervio vago, la activación del sistema inmunológico, la producción de citocinas proinflamatorias y la secreción de hormonas de señalización que afectan el comportamiento de saciedad como el péptido yy (PYY) y la colecistoquinina (CCK) por ejemplificar algunas. Por otra parte, recientes investigaciones han evidenciado un papel importante de la microbiota en el desarrollo de enfermedades psiquiátricas, pues se ha detectado que la disbiosis, (la cual es la alteración de la microbiota intestinal a favor de microorganismos patógenos y que provocan una reacción adversa en el hospedero) es capaz de interrumpir la homeostasis intestinal, alterando la ecología bacteriana, disminuyendo la diversidad bacteriana y promoviendo la inflamación en el hospedero, además de promover diferentes patologías en el hospedero, caso contrario, una buena salud intestinal, favorece un funcionamiento homeostático intestinal óptimo, promueve una alta diversidad bacteriana intestinal y una ecología funcional en el intestino, favoreciendo la salud general en el hospedero.

Se han encontrado microorganismos asociados con el desarrollo de EA como *E. Pylori*, *K. pneumoniae*, VHS 1, los cuales promueven la siembra cruzada y el

depósito de A β , los cuales a su vez promueven la inflamación periférica y cerebral (McManus & Heneka, 2017) por otra parte *B. burgdorferi* y *P. gingivalis* se han asociado con el desarrollo de la EA (Fig.3) (Bennett *et al.*, 2019).

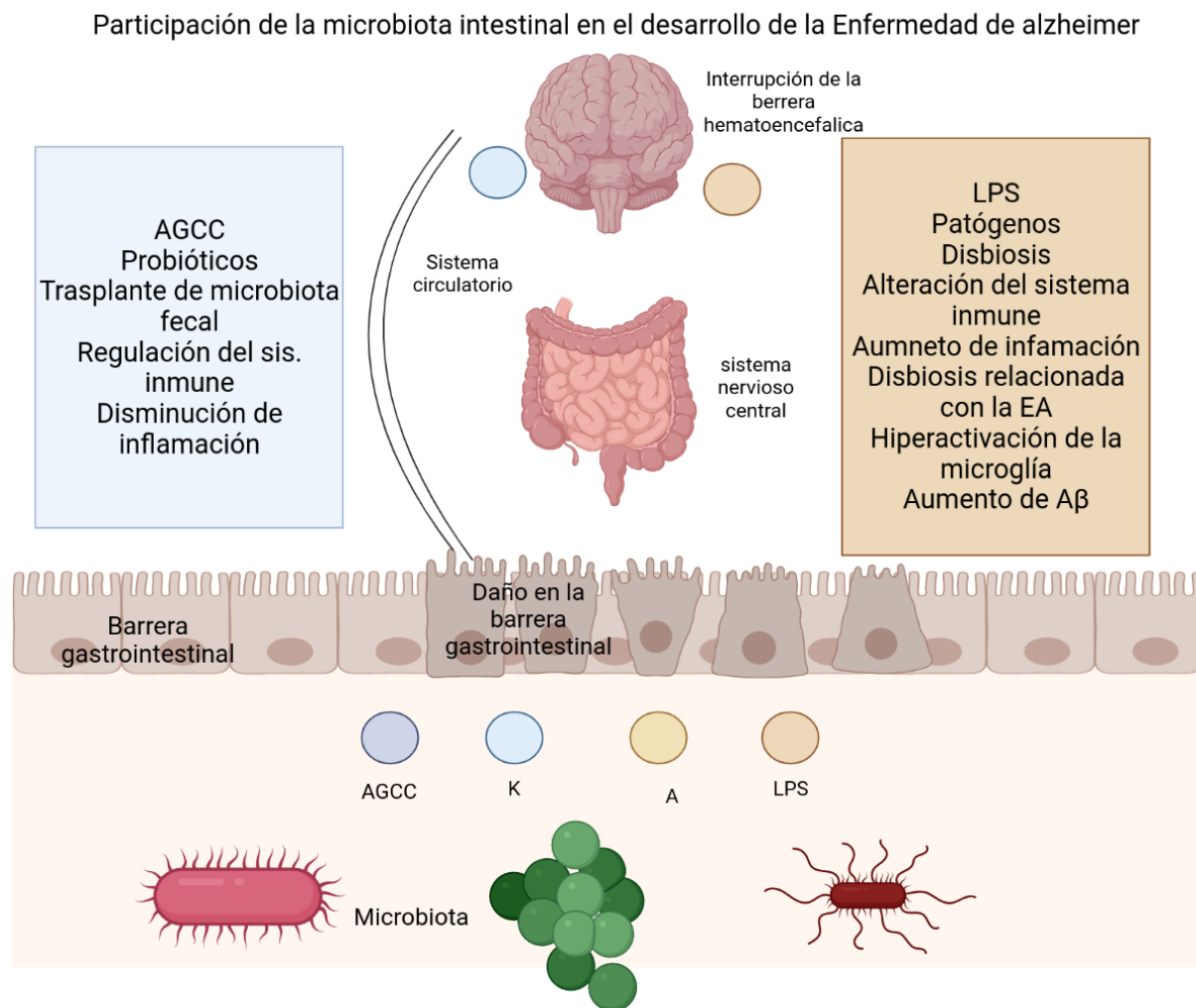


Fig. 3 Participación de la microbiota intestinal en el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer: La microbiota intestinal es capaz de aumentar la producción de sustancias proinflamatorias y antiinflamatorias, que pueden promover la interrupción o el mantenimiento de la barrera gastrointestinal, como la producción de citocinas, aminoácidos como fenilalanina, LPS, toxinas, los propios microorganismos, que a través del sistema circulatorio pueden llegar al cerebro por la interrupción de la barrera hematoencefálica, además el sistema inmunológico puede activarse a través de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), infiltrarse en el cerebro y promover la hiperactivación de la microglía, lo que contribuirá en el desarrollo de la EA. Ácidos grasos de cadena corta (AGCC), Lipopolisacáridos (LPS), citocinas (K), Aminoácidos (A).

Además, *H. pylori* indujo una hiperfosforilación significativa de la proteína tau en un modelo de ratón y de rata, por lo que esta bacteria podría contribuir al desarrollo de la EA (Wang *et al.*, 2015)

Por otra parte, se ha encontrado que la epicatequina, otro metabolito producido por la microbiota, puede estar relacionado con el mantenimiento de la homeostasis en la barrera hematoencefálica, relacionado con la adhesión celular, la organización del citoesqueleto, la adhesión focal, las vías que regulan la permeabilidad endotelial y la interacción con las células inmunitarias (Corral-Jara *et al.*, 2021).

Además, se sabe que los virus también intervienen en la agregación del péptido amiloide, una investigación encontró que los virus VHS-1 y el VSR catalizan la formación del amiloide a través de la nucleación heterogénea asistida por superficie, dado que VHS-1 cataliza la agregación del péptido β amiloide (A β 42- un constituyente principal de las placas amiloides en la EA) (Ezzat *et al.*, 2019). Otra investigación encontró que los herpes virus promueven el depósito del péptido amiloide, lo que evidencia aún más el papel amiloidogénico de estos (Eimer *et al.*, 2018; Hill, y Lukiw, 2015).

Una investigación del 2017 encontró que pacientes con deterioro cognitivo y amiloidosis positiva presentaban alteraciones en la microbiota intestinal a favor de la inflamación con el aumento de citocinas proinflamatorias (IL-6, CXCL2, NLRP3 e IL-1 β) y la disminución de citocinas antiinflamatorias, asociado a esto, se observó un aumento de bacterias proinflamatorias *Escherichia/Shigella* y una disminución de bacterias antiinflamatorias *E. rectale* (Cattaneo *et al.*, 2017, Fig.4).

Sin embargo, aún no se termina de entender el papel de la amiloidosis en la EA, el péptido amiloide evidencia una actividad antimicrobiana, ejerciendo una función inmunológica innata en la EA, el aumento de péptido amiloide puede estar vinculado con una desregulación del sistema inmunológico del cerebro, esto vinculado a los patógenos presentes en el SNC (Kumar *et al.*, 2016, Moir *et al.*, 2018).

Por medio de modelos experimentales en ratones y análisis de muestras fecales de pacientes se han determinado microbiotas intestinales alteradas en los modelos de EA, además los tratamientos con probióticos y la modificación de la microbiota por medio de antibióticos, ha demostrado tratar algunos síntomas en pacientes con EA

tales como la confusión y la desorientación, debido a que estos alteran la composición de la microbiota intestinal y sus metabolitos, esto a su vez, modifica la plasticidad neuronal y la producción de neurotransmisores asociados a este proceso (Megur *et al.*, 2020). El trasplante de microbiota fecal, la suplementación con probióticos y prebióticos, las modificaciones a la dieta y la modulación del sistema inmunológico por las bacterias parecen evidenciar que la microbiota intestinal contribuye al desarrollo de la EA (Luczynski *et al.*, 2016) (Fig 4).

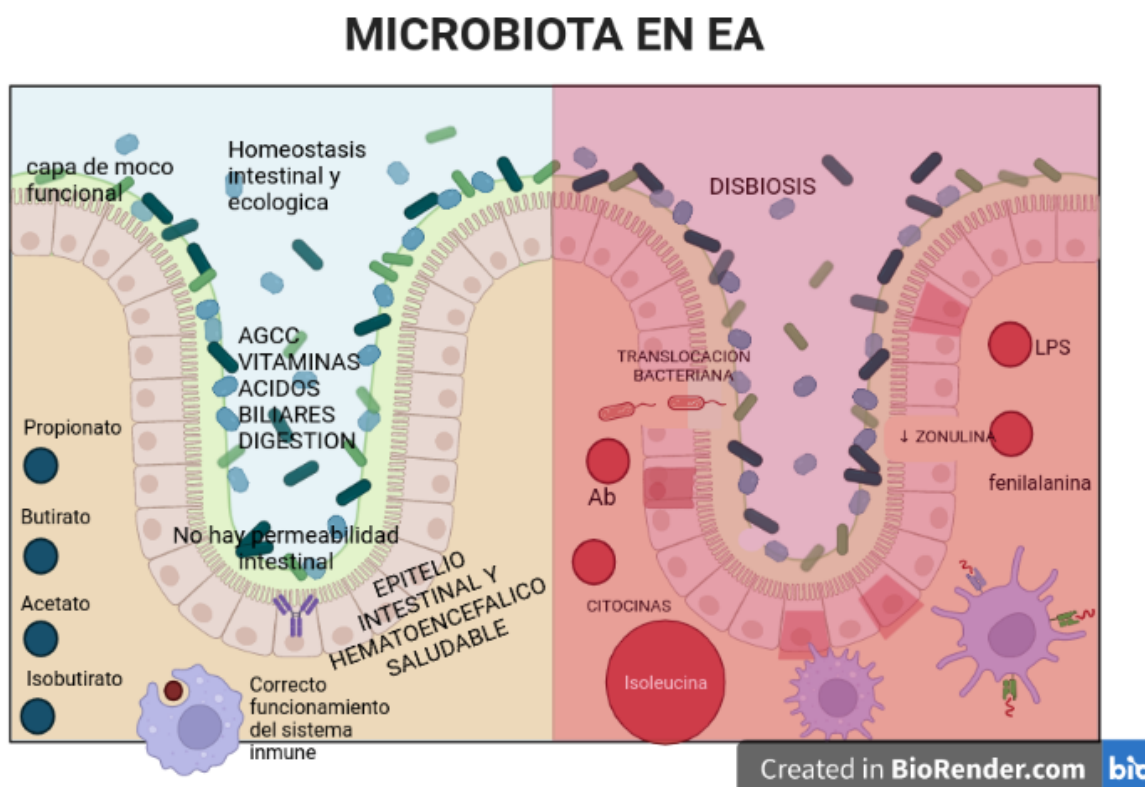


Fig. 4 Microbiota en EA. La microbiota intestinal ejerce un papel regulador en el sistema nervioso central (SNC), produce sustancias que afectan el funcionamiento y el comportamiento general de un animal, la permeabilidad intestinal producto de una desregulación de genes por parte del hospedero y sustancias producidas por la microbiota, regulan la secreción de moco que evita que las bacterias interactúen directamente con las células epiteliales gastrointestinales, el papel de una barrera gastrointestinal es relevante para enfermedades inmunitarias e inflamatorias, en la EA la producción de toxinas y los patógenos presentes en el lumen intestinal permite el debilitamiento de la barrera gastrointestinal, permite la translocación bacteriana y de toxinas, además las personas mayores de edad son más propensas

a desarrollar disbiosis intestinal, lo que favorece la inflamación intestinal y el desarrollo de intestino permeable, junto con la alteración del sistema inmune.

1.14 Antibióticos

Un trabajo en ratones demostró que la alteración de la microbiota por medio de la administración temprana de antibióticos altera las poblaciones bacterianas residentes en los intestinos de ratones reduciendo los niveles de A β en el cerebro, además de que la inmunidad relacionada con la inflamación en EA disminuye, por lo que las perturbaciones generadas en la microbiota intestinal por antibióticos puede evitar la deposición de A β y reducir la inflamación por medio de la disminución de la activación de la microglía y los astrocitos (Minter *et al.*, 2017).

1.15 Trasplante de microbiota fecal

El trasplante de microbiota fecal (TMF) es la transferencia de microbiota intestinal de un sujeto experimental donante a un receptor, donde se busca cambiar la microbiota intestinal del receptor a partir del inóculo bacteriano que se proporciona (Sun *et al.*, 2019). Un estudio demostró los efectos neuroprotectores de TMF contra la EA en ratones transgénicos donde se encontró que el TMF alivió significativamente los déficits cognitivos, la acumulación de A β , la disfunción sináptica y la neuroinflamación. Además, la microbiota intestinal y la producción de AGCC de los ratones receptores era diferente de los ratones que no fueron tratados (Sun *et al.*, 2019).

1.16 Probióticos

En un ensayo en donde se evaluó la actividad probiótica sobre la función cognitiva y el estado de ánimo en adultos mayores, se encontraron cambios en la composición microbiana intestinal, relacionados con la disminución de organismos patógenos, como *Eubacterium*, *Allisonella* y *Prevotellaceae* (estos organismos se han encontrado en una disbiosis intestinal relacionada con enfermedades inflamatorias). Además, la suplementación con probióticos aumentó los niveles de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), mejoró algunos síntomas gastrointestinales y ayudó en la respuesta ante el estrés y la flexibilidad mental (Kim *et al* 2021). La actividad metabólica de algunas familias y géneros bacterianos se

vincula con la patogénesis de enfermedades inflamatorias, por lo que las bacterias pueden contribuir en el progreso de la EA. Otro estudio de suplementación de probióticos en pacientes con EA encontró que la suplementación con *Lactobacillus* y *Bifidobacterias* puede disminuir algunos marcadores biológicos relacionados con el estrés oxidativo como malondialdehído plasmático, proteína C reactiva de alta sensibilidad sérica, marcadores del metabolismo de la insulina y los niveles séricos de triglicéridos además de que los participantes suplementados con probióticos mostraron un aumento en la puntuación de la prueba Mini Mental State Examination (MMSE) (Akbari *et al.*, 2016).

1.17 Dieta

Se sabe que la dieta puede modificar las poblaciones bacterianas en el intestino (Bibbò *et al.*, 2016); una investigación encontró que la suplementación con polifenoles aumentaba los niveles de BDNF en la sangre (Sadowska-Krępa *et al.*, 2017), además, se sabe que las bacterias son capaces de procesar polifenoles y a partir de ellos sintetizar moléculas útiles para el SNC (Dueñas *et al.*, 2015, O'Callaghan, y van Sinderen, 2016). Además un estudio dirigido a la población adulta encontró que la dieta mediterránea es capaz de aumentar la producción de AGCC (como butirato, propionato, acetato) y aumentar la diversidad de la microbiota intestinal (García-Mantrana, Selma-Royo *et al.*, 2018).

Las estrategias terapéuticas antes del desarrollo de la EA están representando importantes tratamientos en contra del desarrollo de esta enfermedad, la dieta puede influir en la salud de los humanos, promoviendo el desarrollo de varios tipos de enfermedades, en la EA la dieta mediterránea y la dieta cetogénica han evidenciado disminuir factores proinflamatorios, como citoquinas (interleucina-1, interleucina-6, interleucina-8, interleucina-12p70, proteína C reactiva (PCR), factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y quimioquinas (Proteína quimiotáctica de monocitos -1(MCP-1) y proteínas inflamatorias de macrófagos (MIP-1 β), además de que han evidenciado prevenir y mejorar los síntomas cognitivos en pacientes con demencia, y disminuir la inflamación asociada con la activación de la microglía en el cerebro, posiblemente gracias a ácidos grasos Omega-3 en los alimentos como pescado y frutos secos en el caso de la dieta mediterránea, además, la dieta modifica las poblaciones bacterianas a favor del mantenimiento de la barrera gastrointestinal y

su composición en general (McGrattan *et al.*, 2019, Scarmeas *et al.*, 2006, Rusek *et al.*, 2019).

1.18 Prebióticos

Los prebióticos se definen como “un ingrediente fermentado que resulta en cambios específicos en la composición y/o actividad de la microbiota en el tracto gastrointestinal, otorgando así beneficios a la salud del huésped (Gibson *et al.*, 2010), los prebióticos se clasifican en solubles e insolubles, aunque recientemente se presta atención en su propiedad de fermentación por parte de los microorganismos, estos compuestos nutrimentales pueden modificar la microbiota intestinal, ya que sirven como alimento fermentable para algunos géneros bacterianos dentro del intestino, a partir de ellos los microorganismos pueden modular la producción de AGCC e indoles. Dentro de los prebióticos investigados por los científicos, los GOS y FOS han sido más estudiados y han mostrado tener un papel en la prevención de la EA (Kang y Zivkovic 2021). Se sabe por experimentos en modelos animales que los prebióticos son capaces de modificar las poblaciones bacterianas en el intestino, los AGCC producidos, los niveles de hormonas relacionadas al estrés como la corticosterona y la adrenalina, la respuesta al estrés y la cognición, este último relacionado con la producción de N-metil-D-aspartato (NMDA) y del factor neurotrófico derivado del cerebro BDNF (Burokas *et al.*, 2017).

1.19 La microglía, la EA y la microbiota

La microglía y el sistema inmunológico juegan un papel clave en la neuroinflamación y la progresión de la EA, la microbiota intestinal es capaz de modular la actividad de la microglía a favor o en contra de la EA gracias a la producción de AGCC, como butirato, propionato, acetato, polifenoles, los cuales, promueven el mantenimiento de células epiteliales gastrointestinales y hematoencefálicas evitando la filtración de toxinas proinflamatorias, y la neuroinflamación producida por la activación de la respuesta inmune en el cerebro de forma innecesaria (Megur *et al.*, 2020).

La etiología de la EA hasta el día de hoy se desconoce, y lamentablemente los medicamentos solo sirven para controlar la enfermedad, se han identificado

diferentes factores que están relacionados con el aumento de la probabilidad de desarrollar la EA como la diabetes mellitus, el tabaquismo, la depresión, la poca actividad mental, la inactividad física, la mala alimentación, la hipertensión, la obesidad, el bajo nivel educativo, la presencia de factores de riesgo vascular en la mediana edad y el depósito de amiloide en edades avanzadas. Afortunadamente se ha detectado que las intervenciones tempranas en pacientes en etapa prodrómica a la EA pueden prevenir la enfermedad, interviniendo en los factores ya mencionados o por medio de prevención secundaria (Crous-Bou et al., 2017). Los hallazgos sugieren que tratamientos con probióticos, trasplante de microbiota fecal e intervenciones sobre la dieta que modifican la composición de las poblaciones bacterianas, juegan una opción funcional para prevenir la EA.

La microbiota intestinal ha probado jugar un papel en el desarrollo de la EA, por lo que es importante saber si la microbiota intestinal contribuye al deterioro de las funciones cognitivas, el desarrollo y la progresión de la EA, como se explica en la figura 5, intervenir la microbiota puede significar un beneficio para el huésped.

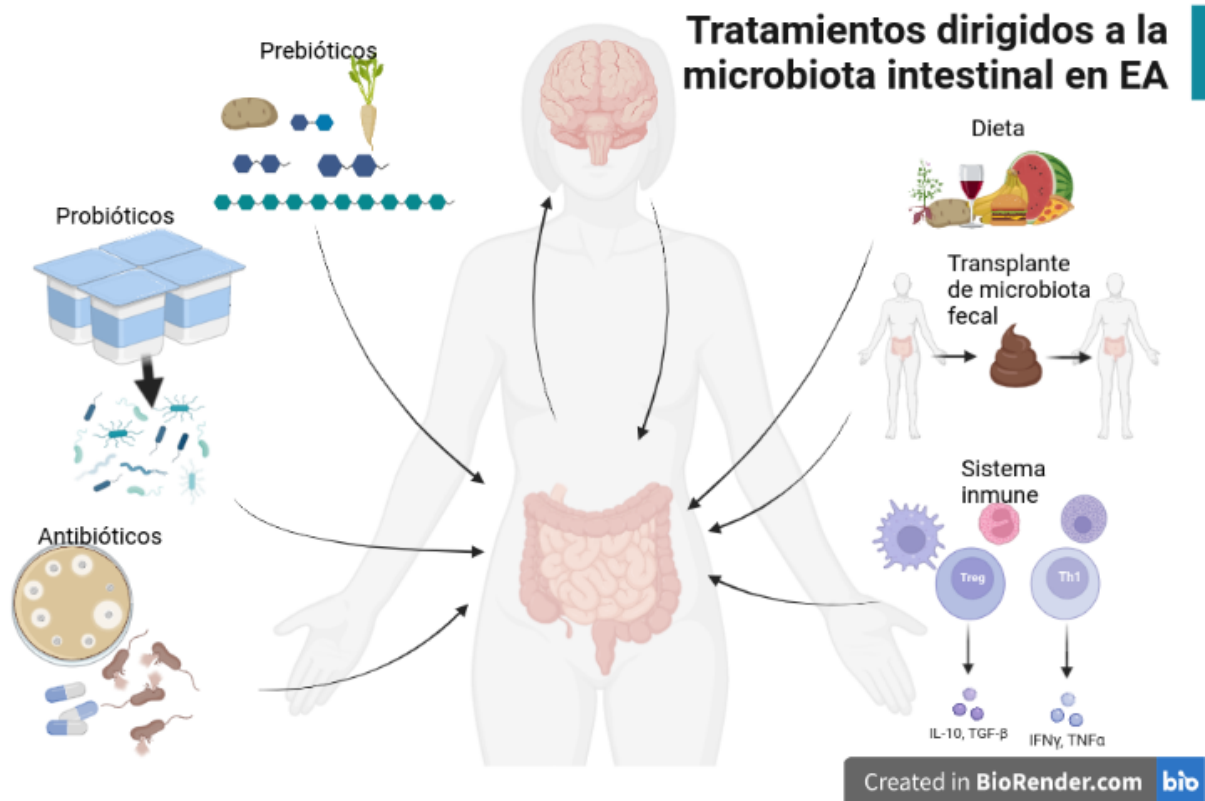


Fig. 5 Tratamientos dirigidos a la microbiota intestinal en la EA. Las poblaciones microbianas intestinales pueden ser fácilmente modificadas, a través de diferentes tratamientos, gracias a las investigaciones en modelos animales libres de gérmenes; se entiende que la microbiota intestinal puede ser modificada a través de la dieta, la cual provee de nutrientes a las bacterias; dependiendo de la naturaleza de los alimentos, siendo estos lípidos, carbohidratos, proteínas o aminoácidos, las bacterias pueden aumentar sus poblaciones. Se ha visto que el filo bacteroidetes puede aumentar tras la ingesta de carbohidratos, lo que puede beneficiar o perjudicar al hospedero. El trasplante de microbiota fecal puede restablecer la homeostasis ecológica en los intestinos del paciente receptor si es que se proveen todos los medios para que el inóculo se establezca, el sistema inmune juega un importante rol en el reconocimiento de patógenos en el sistema gastrointestinal, puede interactuar con la microbiota aumentando la inflamación sistémica y permitiendo el desarrollo de diferentes enfermedades inflamatorias como Síndrome de Intestino Irritable y EA. La administración de antibióticos que estén dirigidos a grupos bacterianos específicos ha jugado un importante regulador de la salud intestinal, pueden tratar enfermedades como las enfermedades diarreicas crónicas producidas por *clostridios*. La administración de probióticos y prebióticos pueden modificar la composición de la microbiota, a través de la administración de compuestos que promuevan la presencia de algunas cepas naturales en el intestino de los pacientes, los probióticos como los galactooligosacáridos, fructooligosacáridos, inulina y fibras vegetales, benefician la presencia de bacterias antiinflamatorias en los intestinos, la adición de bacterias que colonizan intestinos simbióticos es otra opción para tratar enfermedades inflamatorias que permiten intestinos permeables. A través de la incorporación de nuevas cepas bacterianas se pueden mejorar marcadores de interrupción endotelial, disminuir la inflamación sistémica, y fomentar la salud en general.

2.0 Justificación

La EA es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta la salud del paciente y las personas que lo rodean (Wimo y Prince, 2010). Se estima que para el 2050, el número de casos con EA aumentará a 135,5 millones de pacientes (Prince *et al.*, 2015). Además se cree que los países menos desarrollados albergarán el 68% de la población de pacientes con EA para ese mismo año (Prince *et al.*, 2015). Aún no se termina de entender la etiología de la EA, aunque se ha comenzado a comprender que la enfermedad puede ser resultado de la desregulación homeostática corporal, y que muchos factores intervienen en su desarrollo como la genética del paciente, la epigenética, la alimentación, los hábitos de vida, la actividad mental, la actividad física que realizó el individuo en su vida, el estrés oxidativo, la agregación de las proteínas Tau neurofibrilar y A β , y la vejez, por mencionar algunos (Hoowon y Ji Yeon, 2021).

Recientes investigaciones sobre la microbiota intestinal han evidenciado un papel regulador de ella sobre el desarrollo de la EA (Dhanavade & Sonawane, 2020), además, parte de estas investigaciones han revelado que las bacterias juegan un papel inmunoregulador, pro o anti inflamatorio sobre el sistema nervioso central, promueven la agregación de A β , contribuyendo de esta forma al desarrollo de la EA (Dhanavade y Sonawane, 2020). Sin embargo, no existen muchos trabajos realizados del papel de la microbiota intestinal en pacientes con EA y por lo mismo no existen muchos artículos de revisión bibliográfica que contrasten esta información, ofreciendo diferentes perspectivas y puntos de vista sobre este tema.

Dado que la microbiota intestinal funciona como un órgano inmunoregulador, endocrino y homeostático externo al hospedero (Clarke *et al.*, 2019), que puede contribuir a alterar la barrera gastrointestinal y hematoencefálica aumentando la neuroinflamación y el depósito de proteínas propias de la EA (Dhanavade, y Sonawane, 2020), se realizará una revisión sistemática acerca del papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la EA que tiene como objetivo exponer cómo los microorganismos contribuyen en la prevención, en el desarrollo y en el progreso de la EA, para que sirva de base a futuras investigaciones.

3.0 Objetivos

3.1 Objetivo General

Analizar mediante una revisión sistemática de la literatura científica, el papel de la microbiota intestinal en el desarrollo, en la fisiopatología y en el tratamiento de la EA.

3.2 Objetivos particulares

1. Identificar artículos científicos que expongan alguna relación entre la microbiota intestinal y la EA en las bases de datos Pubmed, Scopus, Ebsco host.
2. Clasificar los artículos obtenidos de las bases de datos utilizando el recurso en línea Rayyan (<https://rayyan.ai/reviews>).
3. Seleccionar de la base de datos los artículos que exponen una relación entre la microbiota intestinal y la EA.
4. Evaluar la información presente en los artículos seleccionados.
5. Reportar el papel de la microbiota intestinal y su influencia sobre la enfermedad de Alzheimer.

4.0 Materiales y métodos

4.1 Bases de Datos

Para realizar la revisión sistemática se utilizaron las bases de datos Scopus, Pubmed y Ebsco host.

Pubmed es una base de datos de acceso libre, especializada en ciencias de la salud, además permite realizar búsquedas sencillas para encontrar información inmediata o filtrar la información mediante diferentes tipos herramientas como términos Mesh, búsqueda por campos y términos booleanos (Trueba y estrada, 2010).

Scopus es una base de datos que proporciona acceso a artículos científicos por medio de herramientas de filtrado, además una de las ventajas de esta base de datos es que te permite obtener información por periodos de tiempo establecidos o de interés (Burnham, 2006).

Ebscohost es una plataforma de investigación en línea que te permite realizar investigaciones rápidas y compuestas, para buscar información de forma ordenada y sistemática, esta plataforma ofrece diferentes tipos de herramientas para la investigación científica con filtros que permitan seleccionar la información deseada (EBSCO, 2022).

Con la ayuda de estas herramientas se realizó una revisión sistemática con el fin de obtener información que exponga la influencia de la microbiota intestinal en la enfermedad de Alzheimer, por lo que se propuso una estrategia de búsqueda para encontrar artículos que hablaran de alguna actividad microbiana gastrointestinal en pacientes humanos con la enfermedad de Alzheimer. Para el inicio de la investigación se siguió el siguiente diagrama de trabajo:

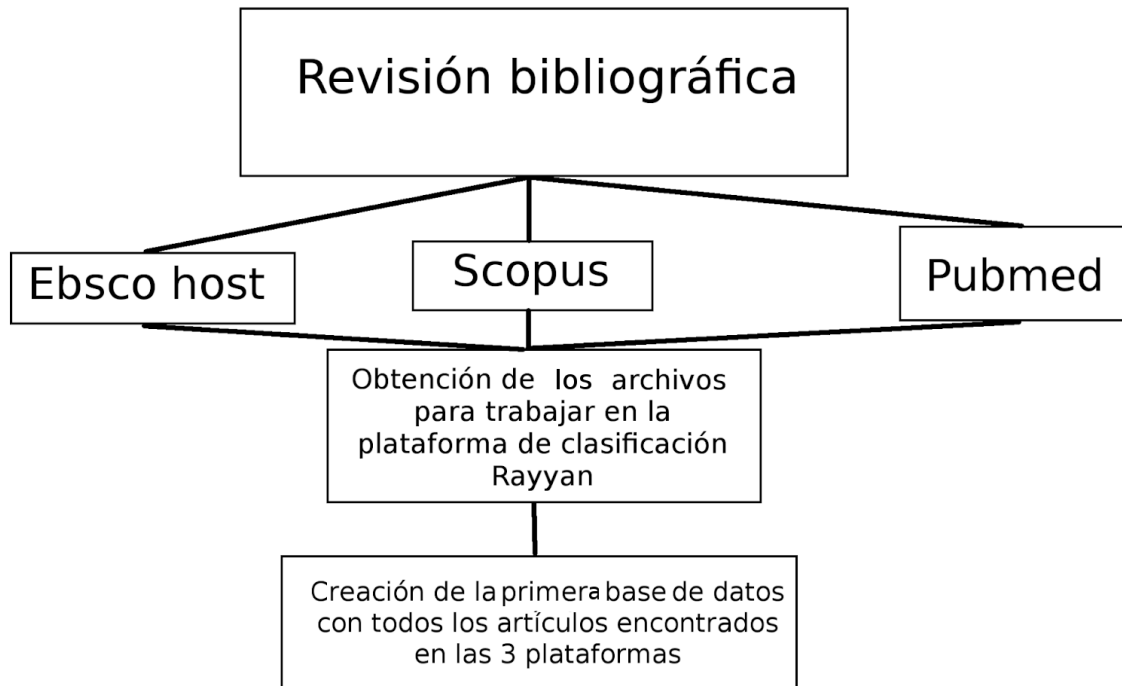


Fig. 6: Diagrama de flujo para la creación de la base de datos en Rayyan

4.2 Términos y filtros utilizados en la formulación de ecuaciones de búsqueda

Se propusieron los siguientes términos para formular una ecuación de búsqueda: “Microbiota gastrointestinal, Enfermedad de Alzheimer, Humano”. Se utilizaron diferentes combinaciones con palabras sinónimas hasta encontrar una ecuación de búsqueda que respondiera óptimamente en cada base de datos. Se utilizaron términos Mesh para ampliar el espectro de búsqueda además de que se seleccionaron únicamente artículos experimentales, seleccionando artículos del año 2018 al 2021, solo se incluyeron artículos en inglés, también, los artículos publicados debían ser publicaciones académicas arbitradas y ser texto completo, la búsqueda bibliográfica se realizó el día 09 de noviembre del 2021 en la base de datos Scopus, Pubmed, y EBSCO host; las ecuaciones utilizadas para cada una de las bases de datos son las siguientes:

Tabla 1: Ecuación de búsqueda para la base de datos Pubmed.

Base de datos	Fecha	Ecuación de búsqueda
Pubmed	09/11/2021	(((("Gastrointestinal Microbiome"[All Fields] OR "Gut Microbiome"[All Fields] OR "Gut Microbiomes"[All Fields] OR "Gut Microflora"[All Fields] OR "Gastrointestinal Microbial Communities"[All Fields] OR "Gastrointestinal Microbial Community"[All Fields]) AND ("humans"[All Fields] OR "humans"[MeSH Terms] OR "humans"[All Fields] OR "human"[All Fields])) OR "Homo sapiens"[All Fields]) AND "Alzheimer Dementia"[All Fields] OR "Alzheimer Disease"[All Fields] OR "dementia senile"[All Fields] OR "dementia senile"[All Fields] OR "Alzheimer Type Dementia"[All Fields]) AND ((frft[Filter] AND (classicalarticle[Filter] OR comparativestudy[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter]) AND (2018:2021[pdat]))

Tabla 2: Ecuación de búsqueda para la base de datos Scopus

Base de datos	Fecha	Ecuación de búsqueda
Scopus	09/11/2021	(TITLE-ABS-KEY("Gastrointestinal Microbiome") OR ("Gut Microbiome") OR ("Gut Microbiomes") OR ("Gut Microflora") OR ("Gastrointestinal Microbial Communities") OR ("Gastrointestinal Microbial Community")) AND (TITLE-ABS-KEY("Alzheimer Dementia") OR ("Alzheimer Disease") OR ("Dementia Senile") OR ("Alzheimer Type Dementia")) AND (TITLE-ABS-KEY("Human") OR ("Homo sapiens")) AND (LIMIT-TO (OA,"all")) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR,2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR,2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR,2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR,2018)) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE,"English")) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE,"re") OR LIMIT-TO (DOCTYPE,"ar")) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA,"MEDI") OR LIMIT-TO (SUBJAREA,"NEUR") OR LIMIT-TO (SUBJAREA,"IMMU"))

Tabla 3: Ecuación de búsqueda para la base de datos Ebsco host

Base de datos	Fecha	Ecuación de búsqueda
EBSCO HOST	09/11/2021	TX (("Gastrointestinal Microbiome") OR ("Gut Microbiome") OR ("Gut Microbiomes") OR ("Gut Microflora") OR ("Gastrointestinal Microbial Communities") OR ("Gastrointestinal Microbial Community")) AND TX ((Human) OR ("Homo sapiens")) AND TX (("Alzheimer Dementia") OR ("Alzheimer Disease") OR ("Dementia, Senile") OR ("Alzheimer Type Dementia")) Limitadores- Texto completo; Publicaciones académicas (arbitradas); Fecha de publicación: 20180101-20211231 Ampliadores- Aplicar materias equivalentes Especificar por Language:- english Modos de búsqueda- Booleano/Frase

4.3 Primera etapa de selección

En la primera etapa de clasificación, se eligieron los artículos en base a los siguientes criterios de inclusión:

1. El título debe contener información sobre alguna actividad microbiana en EA u otras afecciones psiquiátricas.
2. Los artículos deben de estar publicados en inglés.
3. Publicaciones académicas arbitradas de libre acceso.
4. Artículos científicos experimentales o de análisis de datos sobre humanos.
5. Artículos que expongan algún tipo de influencia por parte de la microbiota intestinal sobre la enfermedad de Alzheimer.
6. Artículos publicados del año 2018-2021.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

1. Los artículos se encuentran en idioma español.
2. Los artículos no exponen alguna relación de algún tipo en el título de los artículos con el tema de investigación.
3. Los artículos no son gratuitos
4. Los artículos hablan sobre algún modelo animal

4.4 Segunda etapa de selección

Para esta segunda etapa de selección se utilizaron los siguientes términos de inclusión:

1. Los artículos contienen información en el resumen y en las palabras clave de alguna actividad microbiana que relacione la microbiota intestinal y la EA.
2. Los artículos deben estar en texto completo.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

1. Los artículos hablan sobre modelos animales
2. Los artículos se encuentran en otro idioma que no es el inglés
3. No hablan del tema de interés en el resumen

4.5 Tercera etapa de selección

En la tercera etapa de selección se trabajó con 83 artículos científicos en base a los siguientes criterios de inclusión

1. Los artículos contienen información en todo el artículo acerca de alguna actividad microbiana sobre el desarrollo, fisiopatología o tratamiento de la EA.
2. Los artículos exponen algún papel de la microbiota intestinal en la EA en humanos

Los criterios de exclusión fueron los siguientes

1. Los artículos no exponen ninguna relación con la EA
2. Los artículos son revisiones bibliográficas

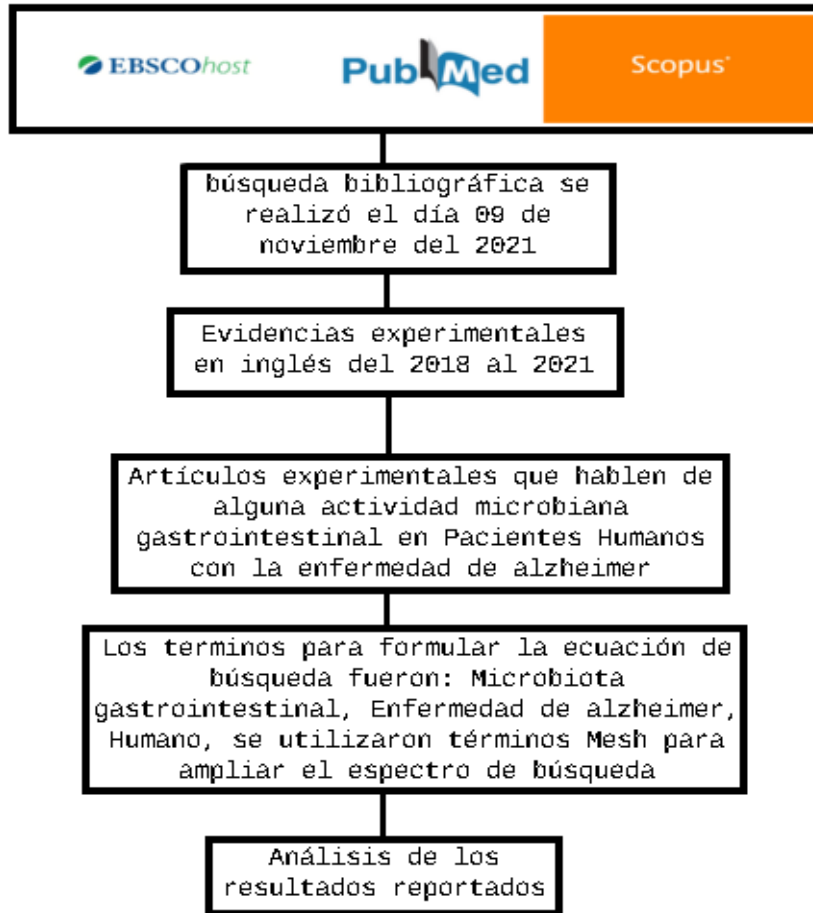


Fig. 7 Diagrama de trabajo para la realización de esta revisión sistemática. La búsqueda bibliográfica se realizó en Ebsco Host, Pubmed y Scopus, además de que fueron las bases de datos que respondieron con una cantidad considerable de artículos científicos a las ecuaciones de búsqueda propuestas en este trabajo.

5.0 Resultados

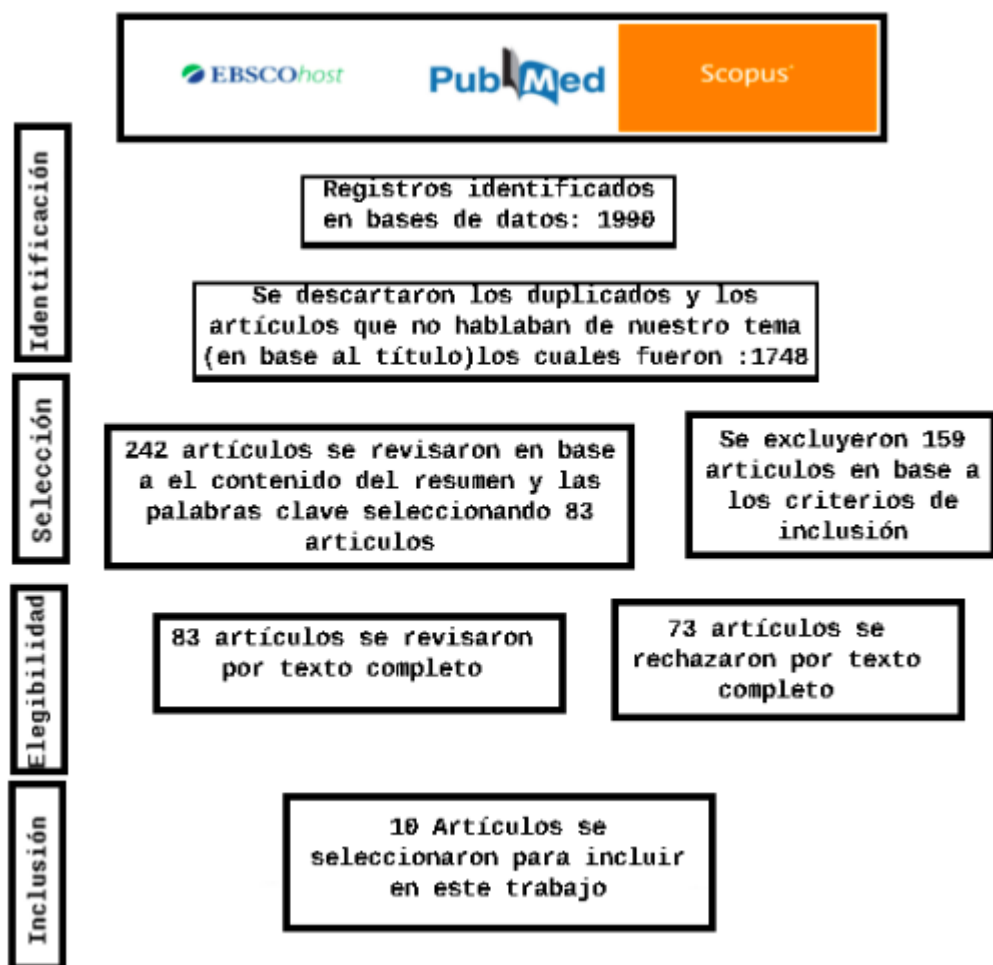


Fig. 8. Resultados obtenidos de las 4 etapas de selección en esta revisión sistemática.

De la búsqueda en las 3 plataformas y siguiendo los criterios de inclusión y exclusión de esta revisión sistemática se obtuvieron 1275 citas en Scopus, 327 en Pubmed, y 388 en EBSCO host. Todas las citas se subieron a Rayyan para trabajar y buscar duplicados.

Eliminando aquellos que no hablaban del tema de nuestra investigación en la primera etapa, además, eliminando los duplicados, se excluyeron 1748 artículos, quedando seleccionados 242 artículos para revisar en base a el contenido del título y las palabras clave.

En la segunda etapa se excluyeron 159 artículos y seleccionaron 83 artículos que se revisaron en base a su resumen.

Por último, en base al texto completo, de los 83 artículos se descartaron 73 de los cuales 10 se utilizaron para esta revisión bibliográfica.

2021-11-18: Revision bibliografica: Papel de la microbiota en la enfermedad de alzheimer

Showing 1 to 6 of 242 unique entries

Date	Title	Authors	Rating
2021-05-01	Gut dysbiosis in stroke and its Implications on Alzheimer's...	Cho, Justin; Park, You Jeong...	Hernandez
2021-09-01	Impact of Gut Microbiome Lactobacillus spp. in Brain F...	John, Shani Kunjamma; Ch...	Hernandez
2021-01-16	Fecal Microbiota Transplantation: A New Therapeutic A...	Xu, Hao-Ming; Huang, Hong...	Hernandez
2021-10-01	Effect of nutrition on neurodegenerative diseases. A sy...	Bianchi, Vittorio Emanuele; ...	Hernandez

Gut dysbiosis in stroke and its Implications on Alzheimer's disease-like cognitive dysfunction.

Various neurological disorders, such as stroke and Alzheimer's disease (AD), involve neuroinflammatory responses. The advent of the gut-brain axis enhances our understanding of neurological disease progression and secondary cell death. Gut microbiomes, especially those associated with inflammation, may reflect the dysbiosis of both the brain and the gut, opening the possibility to utilize inflammatory microbiomes as biomarkers and therapeutic targets. The gut-brain axis may serve as a contributing factor to disease pathology and offer innovative approaches in cell-based regenerative medicine for the treatment of neurological diseases. In reviewing the pathogenesis of stroke and AD, we also discuss the effects of gut microbiota on cognitive decline and brain pathology. Although the underlying mechanism of primary cell death from either disease is clearly distinct, both may be linked to gut-microbial dysfunction as a consequential aberration that is unique to each disease. Targeting peripheral cell death pathways that exacerbate disease symptoms, such as those arising from the gut,

Fig. 9 Resultados de la primera etapa de selección de la revisión bibliográfica.

5.1 Primera etapa

En el primer filtro, después de eliminar duplicados y artículos que se excluían en base a los criterios de inclusión y exclusión, se eliminaron 1748 artículos de 1990, quedando 242 artículos como se muestra en la imagen 1

2021-11-21: articulos de alzheimer elegidos

Showing 1 to 6 of 26 unique entries (filtered from 109 total unique entries)

Date	Title	Authors	Rating
2021-01-01	Perspective licensed anti-microbial drugs logical for clini...	Norins, L.C.	Hernandez
2021-01-01	Microbiome or Infections: Amyloid-Containing Biofilms a...	Miller, A.L.; Bessho, S.; Gr; ...	Hernandez
2021-01-01	APOE-ε4 Carrier Status and Gut Microbiota Dysbiosis in P...	Hou, M.; Xu, G.; Ran, M.; Lu...	Hernandez
2021-01-01	Interplay of Good Bacteria and Central Nervous System: ...	Salami, M.	Hernandez

Draft genome sequence of butyricimonas faecihominis 30a1, isolated from feces of a Japanese alzheimer's disease patient

Butyricimonas faecihominis 30A1, a butyrate-producing bacterium, was isolated from feces of a Japanese Alzheimer's disease patient. Here, we report the draft genome sequence of this organism. This paper is the first published report of the genomic sequence of a Butyricimonas sp. Copyright © 2019 Nguyen et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International license.

Authors: Nguyen, T.T.T.; Oshima, K.; Toh, H.; Khasnobish, A.; Fujii, Y.; Arakawa, K.; Morita, H.;

Journal: Microbiolov Resource Announcements - Volume 8. Issue 23. pp. - published 2019-01-01

Fig. 10 Resultados de la segunda etapa de selección

5.2 Segunda etapa

En la segunda etapa se revisaron 242 artículos en base a los criterios de inclusión-exclusión, de esta revisión se incluyeron 83 artículos, y se excluyeron 159 artículos, como se muestra en la imagen 2.

2021-11-21: articulos finales alzheimer y microbiota **Blind ON**

Detect duplicates Compute ratings Export Copy New search All reviews

Showing 1 to 1 of 1 unique entries (filtered from 88 total unique entries) Search: Gut-microbiota-microglia-bra

Date	Title	Authors	Rating
2021-10-20	Hernandez Gut-microbiota-microglia-brain Interactions in Alzheimer...	Wang, QuanQiu; Davis, Pam...	

Upload PDF full-texts

Gut-microbiota-microglia-brain interactions in Alzheimer's disease: knowledge-based, multi-dimensional characterization.

Background: Interactions between the gut microbiota, microglia, and aging may modulate Alzheimer's disease (AD) pathogenesis but the precise nature of such interactions is not known. Methods: We developed an integrated multi-dimensional, knowledge-driven, systems approach to identify interactions among microbial metabolites, microglia, and AD. Publicly available datasets were repurposed to create a multi-dimensional knowledge-driven pipeline consisting of an integrated network of microbial metabolite-gene-pathway-phenotype (MGPPN) consisting of 34,509 nodes (216 microbial metabolites, 22,982 genes, 1329 pathways, 9982 mouse phenotypes) and 1,032,942 edges. Results: We evaluated the network-based ranking algorithm by showing that abnormal microglia function and physiology are significantly associated with AD pathology at both genetic and phenotypic levels: AD risk genes were ranked at the top 6.4% among 22,982

Fig. 11 Resultados de la tercera etapa

5.3 Tercera etapa

Por último en la tercera Etapa de los 83 artículos elegidos de la segunda etapa se excluyeron 73 artículos en base a los criterios de inclusión-exclusión, quedando 10 artículos que se ajustaban al tema de interés de esta revisión bibliográfica.

Después de analizar la información contenida en los artículos analizados se realizó una tabla que reporta los resultados de esas investigaciones que sirven a esta tesis para evidenciar el papel de los microbios en el desarrollo de la enfermedad de alzheimer. (Tabla 4, 5)

Tabla 4 Modificaciones en la microbiota humana relacionada con la EA

Modificaciones en la microbiota relacionadas a EA	Efecto	Referencia
<i>Bacteroidetes</i> ↑ <i>Enterobacteriaceae</i> ↑, <i>Firmicutes</i> ↓ (<i>Clostridiaceae</i> ↓, <i>Lachnospiraceae</i> ↓, y <i>Ruminococcus</i> ↓) en pacientes EA.	Disbiosis microbiana relacionada con la EA, ↑ de vías metabólicas relacionadas con EA y DCL, microbiota en EA como predictor de EA.	Liu <i>et al.</i> , 2019
<i>Lachnospiraceae</i> , <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Clostridiales</i> , <i>Erysipelotrichaceae</i> , <i>Atopobiaceae</i> , <i>Synergistaceae</i> , <i>Pseudomonadaceae</i> ↑, <i>Lachnospiraceae</i> y <i>Erysipelotrichaceae</i> ↓ EA.	Cambios en vías metabólicas relacionadas con EA, ↓ de citocinas antiinflamatorias en pacientes con EA (citocinas G-CSF y I- IFN). Además la composición de la microbiota intestinal puede ayudar a identificar EA.	xi <i>et al.</i> , 2021
Aumento de <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> ↑.	↓ moléculas de disfunción endotelial. vías relacionadas con EA ↑.	Leblhuber, F., Steiner, K., Schuetz, B., Fuchs, D., & Gostner, J. M. 2018.
<i>Escherichia</i> – <i>Shigella</i> , <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Shuttleworthia</i> , <i>Anaerofustis</i> , <i>Morganelia</i> , <i>Fingoldia</i> , y <i>Anaerotruncus</i> ↑ en EA.	La genética del paciente y la microbiótica disbiótica actúan en conjunto para progresar la EA.	Hou, M., Xu, G., Ran, M., Luo, W., & Wang, H. (2021).
<i>Bacteroides</i> spp, <i>alisticipes</i> spp, <i>Odoribacter</i> spp, <i>Barnesiella</i> spp, <i>Lachnoclostridium</i> spp. <i>Butyrivibrio</i> spp, <i>Eubacteria</i> Spp, <i>Clostridium</i> spp <i>Roseburia hominis</i> y <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> ↓, <i>Bacteroides dorei</i> O. <i>Esplácnico</i> , <i>E. lenta</i> , y <i>K. pneumoniae</i> , ↑EA.	La microbiota intestinal disbiótica de EA es característica entre los pacientes y se diferencia de otros tipos de demencia, además los cambios en la microbiota están relacionados con una disminución en los niveles de P-gp.	Haran <i>et al.</i> , 2019
<i>Blautia</i> ↑ ↓ riesgo EA, ↓Clase <i>Erysipelotrichia</i> , ↑ <i>Porphyromonadaceae</i> ↑ riesgo EA.	↑ GABA ↓ riesgo EA. ↑serotonina ↑ riesgo SZF. La genética contribuye a alteraciones en EA.	Zhuang, Z., Yang, R., Wang, W., Qi, L., & Huang, T. 2020.

¹↑-Aumento, ↓-Disminución, EA- Enfermedad de Alzheimer, DCL- Déficit Cognitivo Leve, G-CSF- factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, I-IFN-Interferón inmunitario tipo 2, Spp-especie GABA-Ácido γ-aminobutírico, SZF-esquizofrenia, AGCC-Ácidos grasos de cadena corta (tabla 1)

Tabla 5 Otros estudios que muestran evidencia indirecta de la microbiota sobre la EA.

Otras intervenciones relacionadas con la EA.	Efecto	Referencia
Estudio experimental en ancianos donde se analizó el contenido de TMAO en líquido cefalorraquídeo en ancianos con EA. (este metabolito está estrechamente relacionado con la microbiota intestinal).	Se encontró que los pacientes con EA exhiben niveles elevados de TMAO, además de otros metabolitos relacionados con la EA alterados.	Voght <i>et al.</i> , 2018
Estudio experimental en ancianos con EA donde se analizaron los niveles de acetato, butirato, valerato, LPS.	Acetato, valerato y LPS se asociaron positivamente con \uparrow citocinas proinflamatorias y Marcadores de disfunción endotelial en EA. Butirato e IL 10 promueve la salud de la barrera endotelial y la disminución de inflamación en personas sanas.	Marizzoni <i>et al.</i> , 2020
Ensayo <i>in vitro</i> con AGCC: ácido valérico, butírico y propiónico.	\downarrow de agregación de péptidos amiloides en presencia de AGCC.	Ho <i>et al.</i> , 2018
Ensayo computacional que relaciono la microbiota intestinal y sus metabolitos, la activación de la microglia, la genética del huésped, las vías metabólicas relacionadas con la EA y los fenotipos de la EA.	Tanto como los metabolitos de la microbiota intestinal como AGCC, disfunción de la microglía y los genes del huésped están relacionados con EA.	Wang <i>et al.</i> , 2021

² TMAO-Óxido de trimetilamina, EA- Enfermedad de Alzheimer, LPS- Lipopolisacáridos, AGCC- Ácidos grasos de cadena corta, IL- interleucina (Table 2)

6.0 Discusión

Los artículos seleccionados para esta revisión sistemática exponen cambios composicionales en la microbiota intestinal de pacientes con EA, con una disminución en especies y poblaciones de bacterias antiinflamatorias, y un aumento en especies y poblaciones de bacterias proinflamatorias (lo cual impacta negativamente en la hiperactivación del sistema inmune y contribuye al deterioro de pacientes con EA) (Liu *et al.*, 2019, Xi *et al.*, 2021, Hou *et al.*, 2021, Haran *et al.*, 2019, Zhuang *et al.*, 2020). Además, algunos factores genéticos como la presencia del alelo ApoE 4 junto con una microbiota alterada han sido relacionados con el desarrollo de EA, esto debido a que el alelo parece contribuir a una disbiosis en pacientes con EA (Hou *et al.*, 2021, Zhuang *et al.*, 2020, Wang *et al.*, 2021). También se encontró que la actividad metabólica de las bacterias puede jugar un papel sumamente importante en el desarrollo de la EA, por medio de la síntesis de AGCC (Marizzoni *et al.*, 2020, Ho *et al.*, 2018, Wang *et al.*, 2021), de LPS (Liu *et al.*, 2019, Marizzoni *et al.*, 2020), de neurotransmisores (Zhuang *et al.*, 2020, Wang *et al.*, 2021), de citocinas pro y antiinflamatorias (Xi *et al.*, 2021, Marizzoni *et al.*, 2020), de marcadores de disfunción endotelial (Haran *et al.*, 2019, Marizzoni *et al.*, 2020) y del aumento de péptido amiloide (Marizzoni *et al.*, 2020, Ho *et al.*, 2018). Se encontró que las bacterias también intervienen en la producción de glicoproteínas, regulan los niveles de zonulina y, promueven la supervivencia de las células endoteliales del intestino, lo que impacta directamente en el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y permite la infiltración tanto de bacterias como de sus toxinas en el sistema circulatorio sanguíneo y linfático, además de que promueve un sistema inmune alterado.

Por otra parte, la composición microbiana intestinal de pacientes con EA, puede ayudar a identificar una firma microbiana relacionada con la EA (lo que podría ayudar a identificar pacientes EA) (Liu *et al.*, 2019, Xi *et al.*, 2021, Haran *et al.*, 2019). Una investigación encontró que la intervención con probióticos en pacientes con EA puede ayudar a reducir niveles de marcadores proinflamatorios, promover moléculas antiinflamatorias y aumentar las poblaciones de bacterias antiinflamatorias, (Leblhuber *et al.*, 2018) lo que puede significar una terapia complementaria para prevenir la EA en etapas prodrómicas. Por último también se

encontró que los AGCC sintetizados por bacterias intestinales son capaces de evitar la agregación de péptidos amiloides (Ho *et al.*, 2018).

Una investigación basada en un enfoque computacional, logro encontrar que la actividad de la microglía, los factores genéticos, los fenotipos de la EA, los metabolitos de la microbiota y las vías metabólicas relacionadas con la EA pueden interactuar entre sí para promover el progreso de la enfermedad, los cuales se logran a través del aumento de la permeabilidad intestinal y de la barrera hematoencefálica por medio del debilitamiento de los tejidos, producto de la interacción con toxinas y metabolitos bacterianos, los cuales activan el sistema inmune y promueven la producción de citocinas que localmente pueden contribuir al debilitamiento de la barrera gastrointestinal y hematoencefálica. Esto permite la translocación de microorganismos al sistema circulatorio sanguíneo y linfático, lo que transporta las bacterias y sus toxinas al cerebro lo que puede promover la hiperactivación de la microglia en el cerebro y la producción de proteína A β (Wang *et al.*, 2021).(Tabla 1, 2).

Aún no se termina de entender cómo las bacterias llegan al cerebro, (el cual debería ser un órgano estéril) por lo que se sabe, la translocación bacteriana podría contribuir a la colonización de bacterias en el cerebro (Hernandez, 2000). La translocación bacteriana es el paso de bacterias entéricas viables y sus productos a través de la barrera mucosa intestinal hacia los ganglios linfáticos mesentéricos, el sistema sanguíneo y los órganos en un animal, este proceso se origina a través de diferentes traumas y alteraciones que sufre un individuo, como sepsis, quemaduras, obstrucción intestinal, irradiación abdominal (Hernandez, 2000).

La permeabilidad intestinal aumenta la probabilidad de cuadros de sepsis bacteriana tras eventos traumáticos como quemaduras, gracias a estudios en modelos experimentales sabemos que las bacterias pueden atravesar la barrera gastrointestinal después de traumas físicos que provocan hipoxia intestinal, aumento de los radicales libres, vasoconstricción de los vasos intestinales e isquemia intestinal y estreñimiento, esto aumenta la permeabilidad intestinal y las probabilidades de translocación bacteriana que significa el paso de bacterias y sus componentes al sistema circulatorio sanguíneo y linfático, una vez ahí, las bacterias pueden engañar el sistema inmunológico viajando dentro de macrófagos, evadiendo

la respuesta inmune, a través de la circulación sanguínea (sistema Porta, sistema linfático), las bacterias logran migrar a órganos vitales, atravesar la barrera hematoencefálica que puede dañarse por el traumatismo y la hiperactivación del sistema inmunológico, entrar al cerebro y contribuir a producción de proteína A β , aumentar la neuroinflamación y promover la producción de ROS, lo que hiperactivara la microglia, y promoverá la EA. Algunas vías por las que los microorganismos llegan a otros órganos pueden ser la migración retrógrada a los pulmones, migración transmural directa a través de la Barrera intestinal, Migración a través de las placas de peyer, migración a través de los nódulos linfáticos mesentéricos, migración a través del ductus torácico, migración a través de la circulación sistémica, y migración a través de los canales vasculares hasta alcanzar el sistema Porta (Lorenzo et al., 2007).

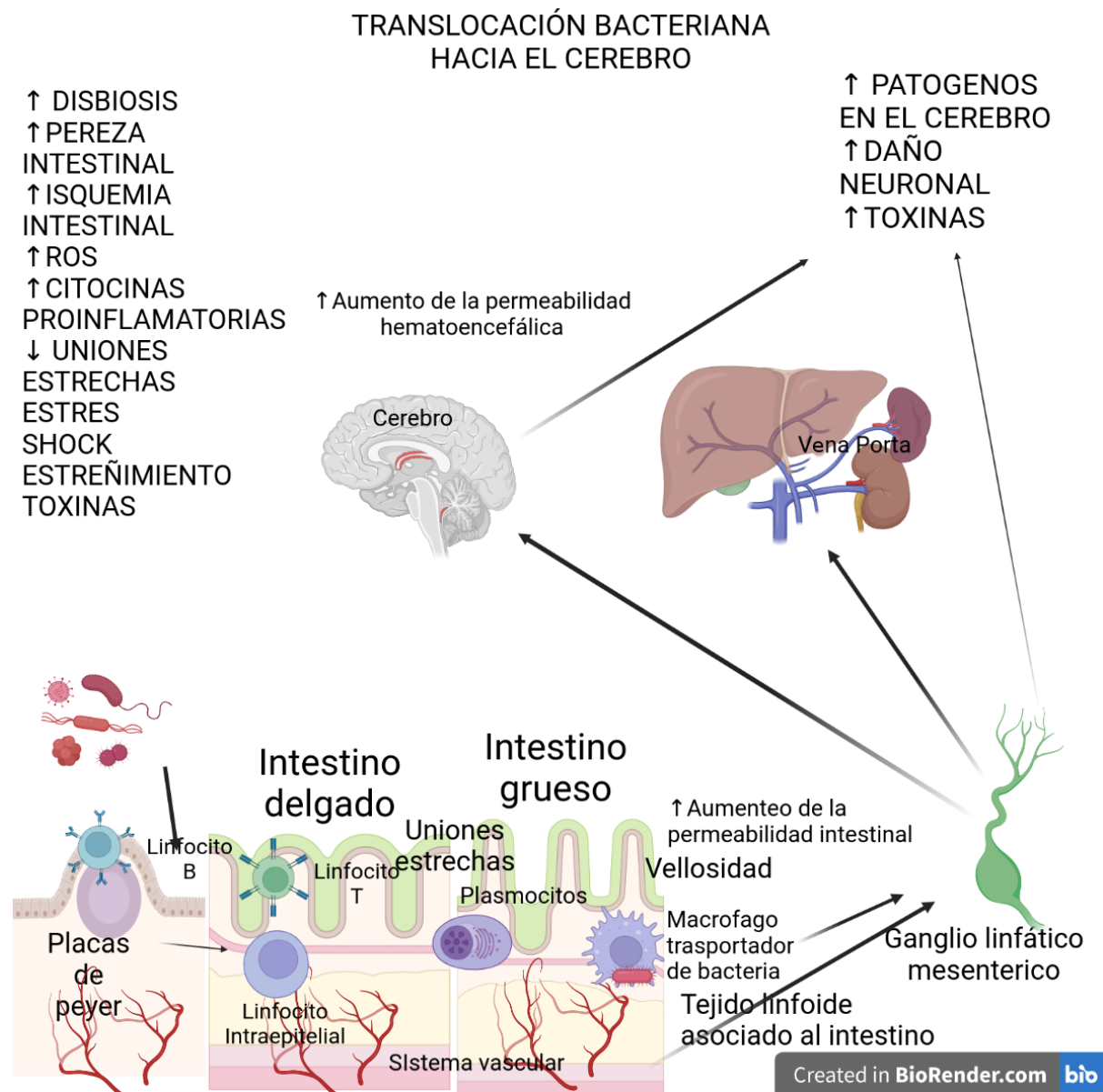


Fig. 12 Translocación bacteriana hacia el cerebro: Se muestra cómo es que el sistema inmunológico, y diferentes factores físicos y biológicos afectan la permeabilidad intestinal aumentando la translocación bacteriana y su posterior infección a órganos más allá de los intestinos.

Como se ha expuesto, el eje microbiota-intestino-cerebro juega un papel sumamente importante en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, por medio de diferentes mecanismos que involucran la comunicación celular, endocrina, inmunológica y metabólica (Liu *et al.*, 2020).

Vogt y colaboradores (2017), encontraron una microbiota intestinal alterada en pacientes con EA, con especies patógenas aumentadas y especies antiinflamatorias disminuidas, ambas se relacionaron con el aumento de marcadores biológicos propios de la EA, como el depósito del péptido A β y la proteína Tau hiperfosforilada

(Vogt *et al.*, 2017). Esto evidencia a las bacterias como personajes importantes en el desarrollo y progreso de la EA, al menos como un componente más que contribuye al desarrollo de esta enfermedad.

En esta investigación se encontró que el papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la EA se encuentra en estrecha relación con la inflamación sistémica en general, contrastando lo encontrado y reportado en esta revisión, se discute lo que se sabe de las bacterias en los intestinos las cuales pueden promover la salud endotelial evitando la inflamación intestinal, esto a través de varios mecanismos que involucran la producción de AGCC, la promoción de la salud de la barrera epitelial gastrointestinal y la modulación del sistema inmune, los artículos analizados en esta revisión exponen disminuciones de especies bacterianas anti inflamatorias como, *Faecalibacterium prausnitzii*, la cual es una bacteria capaz de mantener una homeostasis intestinal al producir butirato a partir de acetato, promover la producción de citocina antiinflamatoria IL-10 y disminuir los niveles de IL-8 y producir molécula antiinflamatoria microbiana(MAM) (Martin *et al.*, 2017, Martin *et al.*, 2018), por lo que disminuciones de esta bacteria significan disminuciones de moléculas antiinflamatorias, por otra parte también se sabe que *Faecalibacterium prausnitzii* puede tratar algunas afecciones relacionadas con la inflamación (Sokol *et al.*, 2008, Rajilić-Stojanović *et al.*, 2011), se sabe que el butirato promueve la salud gastrointestinal y evita el intestino permeable. Algunos estudios confirman el papel probiótico de *Faecalibacterium prausnitzii* (Hao *et al.*, 2019) , un estudio sobre ratones que buscó explorar el efecto de *Faecalibacterium prausnitzii* sobre DCL encontró que el tratamiento con las cepas Fp360 vivo y Fp14 pasteurizadas mejoraba el rendimiento cognitivo en modelos murinos de EA, además se identificó que pacientes humanos con DCL tienen poblaciones reducidas de esta bacteria en sus deposiciones, en contraste con esto los pacientes saludables tenían cepas bacterianas funcionales y estables de la misma (Ueda *et al.*, 2021). Se ha detectado que *Roseburia intestinalis* , *Faecalibacterium prausnitzii* y *Eubacterium hallii* son cepas productoras de butirato (Hold *et al.*, 2003.) Las necesidades metabólicas de *Faecalibacterium prausnitzii* son muy demandantes, alteraciones ecológicas en su microambiente pueden modificar sus poblaciones muy fácilmente, al ser un productor importante de butirato, la disminución de las poblaciones de esta bacteria puede contribuir al desarrollo de enfermedades inflamatorias, incluida el síndrome

de intestino permeable (Seo *et al.*, 2020) el cual puede contribuir al desarrollo de EA.

En la EA se han detectado alteraciones en poblaciones de especies de bifidobacterias las cuales juegan un rol importante en la microbiota humana, pues estas bacterias nos ayudan a metabolizar carbohidratos que enzimáticamente no podemos, y sus productos metabólicos son útiles para mantener una correcta salud gastrointestinal, forman una parte importante de la microbiota intestinal, producen AGCC acetato y lactato, evitan patógenos intestinales por medio de competencia, además de que como probióticos comerciales, varias cepas son capaces de tratar afecciones relacionadas con el tracto gastrointestinal y otras afecciones (O'Callaghan *et al.*, 2016). Otros microorganismos como *Bacteroides*, con un banco de genoma tan grande a su disposición, tienen la capacidad de activar ciertos genes (como los que involucran nuevas vías de nutrición, bombas de expulsión para eliminar sustratos tóxicos de la célula o nuevos epítomos de superficie) para cambiar de un comensal amistoso a una amenaza peligrosa. Los *Bacteroides* son un género de bacterias generalmente comensales, capaces de procesar enzimáticamente carbohidratos complejos volviéndose accesibles para otras bacterias o para el hospedero, al metabolizar polisacáridos son importantes en la digestión de alimentos, además son capaces de modular el sistema inmunológico e interactuar con el ecosistema gastrointestinal, sin embargo también son patógenos, pues dentro de su genoma albergan genes asociados a la virulencia, y en condiciones desfavorables estos microorganismos pueden tomar ventaja y provocar enfermedades, por lo que una disbiosis puede alterar la ecología saludable de estas bacterias y promover estados patológicos (Wexler, 2007). Dada la ecología altamente sensible entre las bacterias, cambios en las poblaciones de bacterias en el intestino pueden afectar a otras bacterias, es decir disminuciones en *Bacteroidetes* y *Bifidobacterias* pueden contribuir a alteraciones en las poblaciones de *Faecalibacterium prausnitzii*, disminuyendo los niveles de butirato y promoviendo la inflamación y la expresión de citocinas en la periferia, lo que termina promoviendo la neuroinflamación a la larga, en la EA se han detectado alteraciones poblacionales por parte de *Bifidobacterias*, *Bacteroidetes*, y *Faecalibacterium prausnitzii*, además de que otras bacterias antiinflamatorias se reducen y bacterias proinflamatorias

aumenta, como la familia *Erysipelotrichaceae* la cual ha evidenciado ser una familia bacteriana promotora de la inflamación (Wu *et al.*, 2021, Bäuerl *et al.*, 2018).

Un ejemplo de la estrecha relación entre bacterias se puede encontrar en *Bacteroides thetaiotaomicron* y *Faecalibacterium prausnitzii*, bacterias capaces de aumentar los niveles de AGCC promoviendo la diferenciación de células calciformes y la secreción de moco, *B. Thetaiotaomicron* en un modelo de rata gnotobiótico demostró inducir la diferenciación de células calciformes, aumentó la expresión de genes relacionados con el moco y la producción de mucinas sialiladas a mucinas sulfatadas, probablemente debido a que esta bacteria aumentó los niveles de acetato y KLF4 un factor de transcripción involucrado en la diferenciación de células calciformes, además cuando se administró *Faecalibacterium prausnitzii* una bacteria que consume acetato y produce butirato disminuyó la diferenciación de células calciformes y la producción de moco, esto debido quizá, a que la asociación de estas dos bacterias controla la población de las células calciformes y la producción de moco, también es necesario señalar que *F. prausnitzii* no coloniza el tracto gastrointestinal hasta que las condiciones fisicoquímicas establecidas por *B. Thetaiotaomicron* permitieron que esta bacteria se estableciera, por lo que se evidencia una relación necesaria para un correcto funcionamiento de la ecología gastrointestinal, bacteria-bacteria, y bacterias-ambiente gastrointestinal (Wrzosek *et al.*, 2013)

Además la actividad moduladora de la microbiota puede regular la activación de células Th17, reduciendo citocinas proinflamatorias IL-23, 17 mediante la señalización de IL-10 e IL 25, las cuales pueden ser producidas por señales bacterianas específicas de especie como el polisacárido A de *B. fragilis*, por lo que una alta diversidad microbiana puede mantener la homeostasis inmunológica (Mazmanian, Round, Kasper. 2008) lo que podría prevenir enfermedades relacionadas con la inflamación.

Por otra parte se sabe que el DCL es una reducción en las capacidades cognitivas y físicas de los pacientes propensos a desarrollar EA, no todos estos pacientes desarrollan EA, sin embargo los pacientes que desarrollan EA presentan aumentos en el ácido indol-3-propiónico, un metabolito relacionado con la microbiota, lo que sugiere una relación entre la actividad microbiana y el desarrollo de la EA (Huang *et*

al., 2021). Además, en esta revisión un artículo expone una microbiota transicional de DCL a EA (Liu *et al.*, 2019) por lo que la microbiota intestinal puede estar jugando un papel clave en el declive de las funciones cognitivas, y el desarrollo de la EA.

La alteración de la barrera gastrointestinal relacionada con la disbiosis es una de las vías por las cuales las bacterias han evidenciado afectar el desarrollo de muchas patologías, entre ellas la EA. Además, el déficit cognitivo leve puede ser inducido por antibióticos que alteran la microbiota intestinal, su metabolismo, los metabolitos relacionados a las bacterias (AGCC, Trimetilamina, lípidos) esta disbiosis inducida provoca cambios en el comportamiento de los animales tratados, interrumpe el reconocimiento de objetos novedosos, por lo que cambios en la microbiota afectan sobre la cognición. El deterioro cognitivo producto de la disbiosis intestinal está relacionado con cambios en la expresión de proteínas de unión estrecha, Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), receptor N-metil D-aspartato subtipo 2B GRIN2B, el transportador de serotonina y la actividad del sistema del neuropéptido Y (NPY) y del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA). Varias de las alteraciones conductuales y bioquímicas provocadas por el tratamiento con antibióticos a corto plazo son similares a las que se encuentran en modelos de ratones libres de gérmenes (Fröhlich *et al.*, 2016).

Esta revisión encontró reportes de aumentos en la quinurenina relacionado con la administración de probióticos en pacientes con EA (Leblhuber, F., Steiner, K., Schuetz, B., Fuchs, D., Gostner, J. M. 2018) un estudio encontró que la quinurenina puede proteger al cerebro de la deposición de amiloide (Nho *et al.*, 2021) aunque también existe evidencia que relaciona la desregulación de la vía de la quinurenina y el metabolismo del triptófano al cerebro a favor de la neuroinflamación y el desarrollo de enfermedades psiquiátricas (Yao *et al.*, 2010). Además, los niveles de algunos marcadores de disfunción endotelial se alteraron en pacientes con EA relacionados con la microbiota, los niveles de LPS y moléculas de adhesión celular así como citocinas proinflamatorias asociadas a patógenos promovieron la disfunción endotelial en pacientes con EA (Marzonii *et al.*, 2020). Por otra parte, otro artículo expuso que la administración de probióticos mejoraba los niveles de zonulina en pacientes con EA (Leblhuber, F., Steiner, K., Schuetz, B., Fuchs, D.,

Gostner, J. M. 2018.) se sabe que la zonulina es una proteína moduladora de las TIGHT JUNCTIONS que permite que las células endoteliales se mantengan unidas, el aumento de esta molécula está implicada en el aumento de la permeabilidad intestinal, evento que exacerba la permeabilidad intestinal y la neuroinflamación, un estudio encontró niveles de zonulina elevados en pacientes con EA (Wang X, Liu GJ, Gao Q, Li N, Wang RT 2019). Por lo que esta molécula parece estar relacionada con la permeabilidad intestinal en pacientes con EA, por lo que se debería investigar más al respecto.

Estudios experimentales sobre modelos animales han identificado cambios en la microbiota intestinal relacionados con la EA, como un estudio que identificó una hiperactivación de la microglía mediada por la microbiota intestinal en un modelo experimental de ratón, donde se encontró que la microbiota intestinal favorece la infiltración de varias células inmunitarias periféricas al SNC, incluidas las células T CD4 + y CD8 +, células B, células asesinas naturales (NK), neutrófilos, células dendríticas (DC) y monocitos. Entre ellos, las células Th1 se destacaron particularmente por la estrecha asociación con la activación de la microglía M1 durante la progresión de la EA, este estudio encontró que la intervención de la microbiota con antibióticos mejoraba las deficiencias cognitivas en los ratones, además el trasplante fecal de microbiota de ratones experimentales Th1 a ratones salvajes promueve la neuroinflamación inducida por la microglía y la infiltración por Th1, además este estudio encontró que la microbiota intestinal eleva los niveles de isoleucina y fenilalanina, aminoácidos que intervienen en la maduración de Th1 y la activación de la microglía, además la adición de oligonato de sodio redujo los niveles de estos aminoácidos y disminuyó la neuroinflamación debido a que este prebiótico modifica la microbiota intestinal, vinculando de manera mecanicista la microbiota y el desarrollo de la EA (Wang *et al.*, 2019). Otro estudio encontró que la microbiota intestinal trasplantada de ratones sanos a ratones con patología similar a EA muestra una mejoría en los síntomas cognitivos, agregación de A β y proteína tau hiperfosforilada (Kim *et al.*, 2020).

Por otra parte, un reporte de caso de un paciente con EA, en la etapa de DCL que sufre de infección gastrointestinal recurrente por *clostridium difficile*, el cual recibió un trasplante de microbiota fecal de su esposa cognitivamente sana, evidenció una

mejoría en los síntomas cognitivos, aumentando los resultados de una prueba cognitiva 6 meses después del trasplante fecal, recuperando la memoria y la habilidad social, además de haber mejorado la infección gastrointestinal (Hazan S. 2020). lo que evidencia una influencia directa de la microbiota sobre la salud mental y social relacionada con la EA.

Otra investigación encontró que la microbiota intestinal de pacientes EA donada a ratones fue capaz de inducir el aumento del inflammasoma NLRP3 en el intestino de los ratones y también aumentaron los niveles de expresión de factores inflamatorios en la sangre periférica, lo que contribuyó a el desarrollo de la alteración cognitiva en los ratones, además el tratamiento de la microbiota con antibióticos mejorar los síntomas relacionados con EA en los ratones (Shen *et al.*, 2020). NLRP3 es un complejo de inflammasoma capaz de modular la secreción de citocinas proinflamatorias y moléculas relacionadas con la inflamación, activadas a través de diferentes mecanismos relacionados con la microbiota intestinal por medio de Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (PAMPS) o con A β de la EA (Montaño *et al.*, 2017). Esta evidencia científica, muestra una asociación entre la microbiota intestinal, el desarrollo y la progresión de la EA.

La microbiota intestinal es capaz de producir D-glutamato, y modular por medio de receptor NMDA, los niveles de glutamato en el SNC que puede jugar en contra del desarrollo de la EA, el descontrol del glutamato se ha asociado con la progresión de la EA, algunas investigaciones han arrojado que la disminución periférica y central de D- glutamato está relacionada con el deterioro cognitivo, se sabe *Bacteroides vulgatus* y *Campylobacter jejuni* , afecta el metabolismo del glutamato y disminuye el metabolito del glutamato, el ácido 2-ceto-glutarámico, seguramente promoviendo déficits cognitivos, por otro lado el L -glutamato se puede convertir en D -glutamato con glutamato racemasa por bacterias intestinales, como *Corynebacterium glutamicum*, *Brevibacterium lactofermentum* y *Brevibacterium avium* se sabe que el D-glutamato puede influir en NMDR ayudando a tratar la EA (Chang, C. H., Lin, C. H., Lane, H. Y. 2020).

Pero no solo la microbiota intestinal en los intestinos contribuye al desarrollo de la EA, se sabe que la enfermedad periodontal crónica aumenta la probabilidades del

desarrollo de EA, por lo que los patógenos bucales pueden contribuir al desarrollo de la EA (Sureda *et al.*, 2020).

Aún falta mucha investigación para poder concluir sobre el papel de la EA, por lo que es importante empezar a investigar sobre intervenciones en la microbiota de pacientes con EA, actuando directamente sobre algunos microorganismos específicos o sobre toda la microbiota (Panza F, Lozupone M, Solfrizzi V, Watling M, Imbimbo BP. 2019).

En modelos libres de gérmenes la ausencia de microorganismos en los intestinos permite el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica asociado con una expresión reducida de las proteínas de unión estrecha ocludina y claudina-5, que se sabe que regulan la función de barrera en los tejidos endoteliales. Sin embargo, la exposición de ratones adultos libres de gérmenes a una microbiota libre de patógenos mejoró la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y aumentó los niveles de proteínas de unión celular. (Braniste *et al.*, 2014, Luczynski *et al.*, 2016). Comprender cómo la microbiota intestinal y sus metabolitos circulantes afectan la barrera hematoencefálica puede informar nuevas estrategias para prevenir y tratar los trastornos neuropsiquiátricos asociados a la barrera hematoencefálica (Kelly *et al.*, 2015).

Es importante mencionar, que aunque mayoritariamente se habló de bacterias en este trabajo, la microbiota está compuesta de otros microorganismos, como los hongos los cuales se han encontrado en cerebros de pacientes con enfermedad de alzheimer diagnosticado y confirmado post mortem, *Alternaria*, *Botrytis*, *Candida*, y *Malassezia* son representantes que se encontraron en EA. En cuanto a la infección bacteriana también se encontró *Proteobacterias* el cual fue el más prominente tanto en pacientes con EA como en controles, seguido de *Firmicutes*, *Actinobacterias*, y *Bacteroides*, además este estudio encontró hifas de hongos creciendo en los cerebros EA (Alonso *et al.*, 2018). Se sabe que los hongos pueden desencadenar neuroinflamación y una hiperactivación del sistema inmune en el cerebro, *Candida albicans* se ha relacionado con el desarrollo y progreso de EA, esto debido al mecanismo de la dectina 1, el cual se activa por medio del reconocimiento de glucano de hongos en el cerebro, promoviendo la neuroinflamación, mutaciones en los genes relacionados con la Dectina 1 se han relacionado con una mayor

vulnerabilidad ante estos hongos en el SNC, volviendo a las personas mucho más susceptibles a desarrollar infecciones por hongos y neuroinflamación (Vigazzi *et al.*, 2021)

Como se ha expuesto en esta revisión, la microbiota intestinal puede contribuir al desarrollo de la EA, por medio de la disbiosis, la cual promueve la permeabilidad intestinal, que desencadena la filtración de bacterias, toxinas y metabolitos al torrente sanguíneo donde fácilmente pueden interactuar con el sistema inmunológico, promover la producción crónica de citocinas proinflamatorias que perjudicaron las barreras epiteliales volviéndose permeables, promoviendo la inflamación periférica, si bien, la permeabilidad epitelial gastrointestinal y hematoencefálica aumenta conforme la edad avanza y se llega a la vejez, la disbiosis puede acelerar el proceso de inflamación y oxidación de las células, lo que puede jugar un papel vital en el desarrollo de enfermedades metabólicas, más precisamente la EA. Afortunadamente existen trabajos que exponen el papel de la microbiota en el desarrollo de padecimientos psiquiátricos (Fang, Kazmi, Jameson, Hsiao. 2020, Carranza-Naval *et al.*, 2021) estos son únicamente correlacionales, descriptivos o pequeños ensayos, gran parte de la evidencia científica que se cuenta acerca del papel de la microbiota intestinal en la EA es gracias a los modelos animales, sin embargo se necesitan más trabajos experimentales sobre pacientes humanos, los pocos trabajos que se han realizado sobre humanos han evidenciado una influencia de la microbiota en la EA, por lo que la modificación de los microorganismos en los intestinos pueden ofrecer tratamientos novedosos para prevenir y tratar la EA, por lo que vale la pena seguir haciendo investigación (Fig.13).

Disbiosis y EA

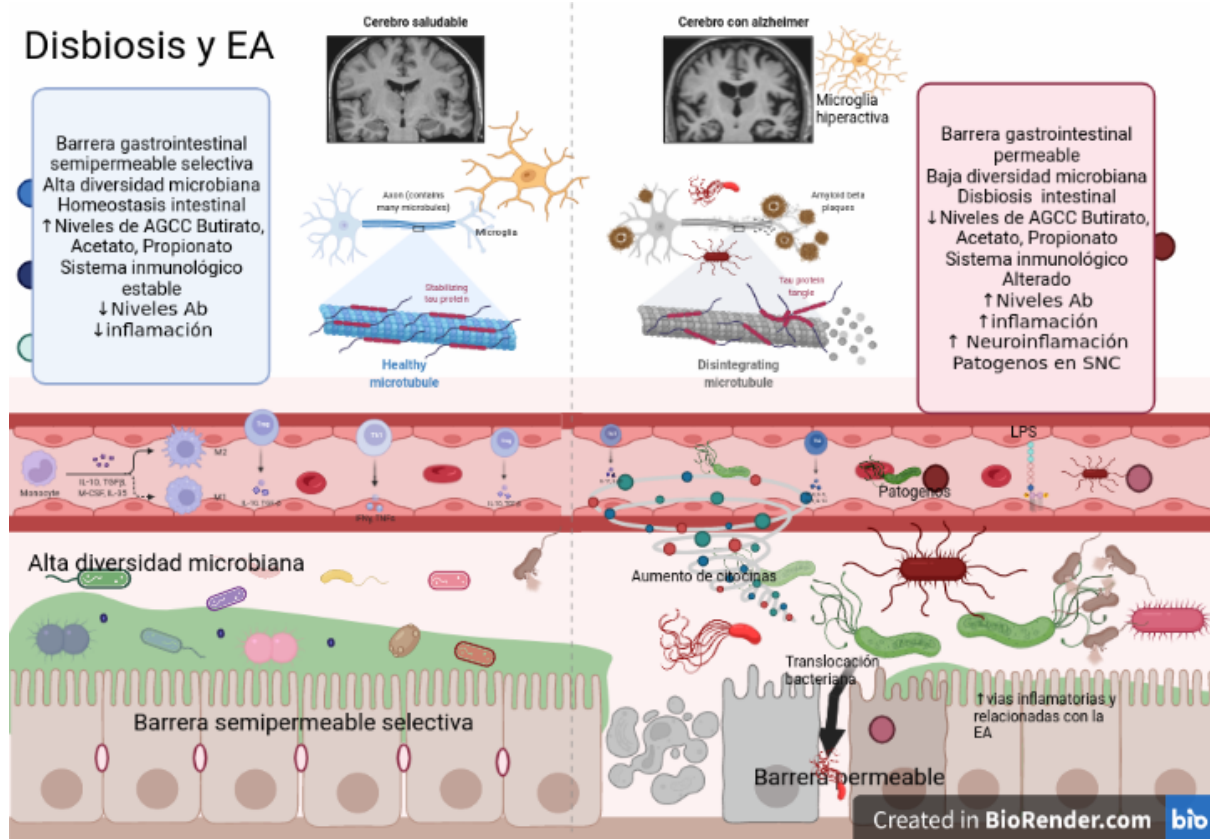


Fig. 13 La Disbiosis en la EA. La alteración de la microbiota intestinal en la EA cambia la homeostasis intestinal en pacientes propensos a desarrollar alzheimer, los cambios en las fases prodrómicas a la EA están relacionados con una pérdida en la diversidad microbiana, el aumento de patógenos y la disminución de poblaciones de bacterias antiinflamatorias, promoviendo la inflamación, interrumpiendo la barrera epitelial gastrointestinal, aumentando los niveles de marcadores de disfunción endotelial, citocinas proinflamatorias, factores de adhesión celular y toxinas que promueven alteran la homeostasis gastrointestinal, al alterarse localmente el sistema gastrointestinal, la permeabilidad intestinal producto de todos estos eventos inflamatorios, permite que las bacterias y sus toxinas presentes en el lumen intestinal se filtren al sistema circulatorio donde interactúan con el sistema inmunológico como las células TH1 las cuales pueden aumentar las citocinas proinflamatorias, estas citocinas proinflamatorias aumentan la inflamación periférica, perjudicando del mismo modo la barrera hematoencefálica, permitiendo ahora la infiltración de citocinas proinflamatorias al SNC junto con toxinas y patógenos que pueden activar la microglía, lo que fomentará localmente la neuroinflamación, además algunos componentes bacterianos como LPS y proteínas asociadas a péptido amiloide β promueven la agregación de Amiloide en el cerebro, promoviendo de esta manera la progresión de la EA, además ahora sabemos que diferentes mecanismos pueden desencadenar la EA, y afortunadamente, se ha evidenciado que la disbiosis intestinal característica de pacientes con EA, pueden ayudar a identificar pacientes diagnosticados con EA.

7.0 Conclusiones

1. Se Identificaron 10 artículos científicos que expusieron una relación entre la microbiota intestinal y la EA en las bases de datos Pubmed, Scopus, Ebsco host
2. En humanos no se han hecho muchos estudios que ayuden a comprender el papel de las bacterias en la EA.
3. Los microorganismos en los intestinos contribuyen junto con otros factores al desarrollo de la EA gracias a la alteración de la barrera gastrointestinal y hematoencefálica, la hiperactivación del sistema inmune, la infiltración de microorganismos directamente al cerebro junto con sus toxinas.
4. La disbiosis intestinal de pacientes con EA puede ayudar a identificar pacientes con posible EA.
5. Se encontró que el aumento de los metabolitos de microorganismos proinflamatorios se correlaciona con el aumento de las probabilidades de desarrollar EA. Por el contrario, microorganismos antiinflamatorios son capaces de producir sustancias que previenen el desarrollo de EA

7.1 Perspectivas

En base a la revisión sistemática de estos artículos se ha podido encontrar que aún hay sesgos en la información experimental debido a la falta de experimentos en humanos, lo que es comprensible debido a que al tratarse de personas las intervenciones experimentales no son éticamente correctas.

1. Realizar estudios descriptivos, correlacionales y experimentales en modelos de EA que ayuden a entender como las modificaciones sobre la microbiota intervienen en el desarrollo o prevención de la EA por medio de intervenciones como la administración de probióticos, prebióticos, antibióticos y trasplante de microbiota fecal, además de abordar estudios en pacientes con posible EA sin perjudicar a las familias y los pacientes.
2. Proponer diseños experimentales que exploren la relación de la microbiota y la EA.

8.0 Bibliografía

1. Akbari, E., Asemi, Z., Daneshvar Kakhaki, R., Bahmani, F., Kouchaki, E., Tamtaji, O. R., Hamidi, G. A., & 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. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00256>
2. Alonso, R., Pisa, D., Fernández-Fernández, A. M., & Carrasco, L. (2018). Infection of Fungi and Bacteria in Brain Tissue From Elderly Persons and Patients With Alzheimer's Disease. *Frontiers in aging neuroscience*, *10*, 159. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00159>
3. Bäuerl, C., Collado, M. C., Diaz, Cuevas, A., Viña, J., Pérez Martínez, G. (2018). Shifts in gut microbiota composition in an APP/PSS1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease during lifespan. *Letters in Applied Microbiology*, *6*, 464-471. doi: 10.1111/lam.12882
4. Bennett, J. P., Jr, Keeney, P. M., & Brohawn, D. G. (2019). RNA Sequencing Reveals Small and Variable Contributions of Infectious Agents to Transcriptomes of Postmortem Nervous Tissues From Amyotrophic Lateral Sclerosis, Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease Subjects, and Increased Expression of Genes From Disease-Activated microglía. *Frontiers in neuroscience*, *13*, 235. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00235>
5. Block, J. (2019). Alzheimer's disease might depend on enabling pathogens which do not necessarily cross the blood-brain barrier. *Medical Hypotheses*, *125*, 129-136. doi: 10.1016/j.mehy.2019.02.044.
6. Braniste, V., Al-Asmakh, M., Kowal, C., Anuar, F., Abbaspour, A., Tóth, M., Korecka, A., Bakocevic, N., Ng, L. G., Kundu, P., Gulyás, B., Halldin, C., Hultenby, K., Nilsson, H., Hebert, H., Volpe, B. T., Diamond, B., & Pettersson, S. (2014). The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Science translational medicine*, *6*, 263. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009759>
7. Burnham, J. F. (2006). Scopus database: a review. *Biomedical digital libraries*, *3*(1), 1-8.

8. Burokas, A., Arboleya, S., Moloney, R. D., Peterson, V. L., Murphy, K., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T. G., Cryan, J. F. (2017). Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis: Prebiotics Have Anxiolytic and Antidepressant-like Effects and Reverse the Impact of Chronic Stress in Mice. *Biological Psychiatry*, 7, 472-487. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.12.031.
9. Carranza-Naval, M. J., Vargas-Soria, M., Hierro-Bujalance, C., Baena-Nieto, G., Garcia-Alloza, M., Infante-Garcia, C., & Del Marco, A. (2021). Alzheimer's Disease and Diabetes: Role of Diet, Microbiota and Inflammation in Preclinical Models. *Biomolecules*, 11(2), 262. <https://doi.org/10.3390/biom11020262>
10. Carter, C. J. (2017). Genetic, Transcriptome, Proteomic, and Epidemiological Evidence for Blood-Brain Barrier Disruption and Polymicrobial Brain Invasion as Determinant Factors in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, 1(1), 125–157. <https://doi-org.proxydgb.buap.mx/10.3233/ADR-170017>
1. Cattaneo, A., Cattane, N., Galluzzi, S., Provasi, S., Lopizzo, N., Festari, C., Ferrari, C., Guerra, U. P., Paghera, B., Muscio, C., Bianchetti, A., Volta, G. D., Turla, M., Cotelli, M. S., Gennuso, M., Prella, A., Zanetti, O., Lussignoli, G., Mirabile, D., Bellandi, D., Gentile, S., Belotti, G., Villani, D., Harach, T., Bolmont, T., Padovani, A., Boccardi, M., Frisoni, G. B.; INDIA-FBP Group. (2017) Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. *Neurobiology of Aging*. 49, 60-68. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.08.019.
12. Chang, C. H., Lin, C. H., & Lane, H. Y. (2020). d-glutamate and Gut Microbiota in Alzheimer's Disease. *International journal of molecular sciences*, 21(8), 2676. <https://doi.org/10.3390/ijms21082676>
13. Claesson, M. J., Cusack, S., O'Sullivan, O., Greene-Diniz, R., de Weerd, H., Flannery, E., Marchesi, J. R., Falush, D., Dinan, T., Fitzgerald, G., Stanton, C., van Sinderen, D., O'Connor, M., Harnedy, N., O'Connor, K., Henry, C., O'Mahony, D., Fitzgerald, A. P., Shanahan, F., Twomey, C., ... O'Toole, P. W. (2011). Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108, 4586–4591. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000097107>

14. Clark, R. I., Salazar, A., Yamada, R., Fitz-Gibbon, S., Morselli, M., Alcaraz, J., Rana, A., Rera, M., Pellegrini, M., Ja, W. W., & Walker, D. W. (2015). Distinct Shifts in Microbiota Composition during *Drosophila* Aging Impair Intestinal Function and Drive Mortality. *Cell reports*, 12(10), 1656–1667. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.08.004>
15. Clarke G, Sandhu KV, Griffin BT, Dinan TG, Cryan JF, Hyland NP. (2019). Gut Reactions: Breaking Down Xenobiotic-Microbiome Interactions. *Pharmacological Reviews*, 71(2), 198-224. doi: 10.1124/pr.118.015768
16. Corral-Jara, K. F., Nuthikattu, S., Rutledge, J., Villablanca, A., Morand, C., Schroeter, H., & Milenkovic, D. (2021). Integrated Multi-Omic Analyses of the Genomic Modifications by Gut Microbiome-Derived Metabolites of Epicatechin, 5-(4'-Hydroxyphenyl)- γ -Valerolactone, in TNF α -Stimulated Primary Human Brain Microvascular Endothelial Cells. *Frontiers in neuroscience*, 15, 622-640. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.622640>
17. Crous-Bou, M., Minguillón, C., Gramunt, N., & Molinuevo, J. L. (2017). Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. *Alzheimer's research & therapy*, 9(1), 71. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0297-z>
18. Dhanavade, M. J., & Sonawane, K. D. (2020). Amyloid beta peptide-degrading microbial enzymes and its implication in drug design. *3 Biotech*, 10(6), 1–10. <https://doi-org.proxydgb.buap.mx/10.1007/s13205-020-02240-2>
19. Dill-McFarland, K. A., Tang, Z. Z., Kemis, J. H., Kerby, R. L., Chen, G., Palloni, A., Sorenson, T., Rey, F. E., & Herd, P. (2019). Close social relationships correlate with human gut microbiota composition. *Scientific reports*, 9(1), 703. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37298-9>
20. Dueñas, M., Muñoz-González, I., Cueva, C., Jiménez-Girón, A., Sánchez-Patán, F., Santos-Buelga, C., Moreno-Arribas, M. V., & Bartolomé, B. (2015). A survey of modulation of gut microbiota by dietary polyphenols. *BioMed research international*, 2015, 850902. <https://doi.org/10.1155/2015/850902>

21. EBSCO. (2022). EBSCO Information Services, Inc. | www.ebsco.com/es.
<https://www.ebsco.com/es/products/plataforma-de-investigacion-ebscohost>
22. Eimer, W. A., Vijaya Kumar, D. K., Navalpur Shanmugam, N. K., Rodriguez, A. S., Mitchell, T., Washicosky, K. J., György, B., Breakefield, X. O., Tanzi, R. E., & Moir, R. D. (2018). Alzheimer's Disease-Associated β -Amyloid Is Rapidly Seeded by Herpesviridae to Protect against Brain Infection. *Neuron*, 99(1), 56–63.e3.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.06.030>
23. Erny, D., Hrabě de Angelis, A. L., Jaitin, D., Wieghofer, P., Staszewski, O., David, E., Keren-Shaul, H., Mahlakoiv, T., Jakobshagen, K., Buch, T., Schwierzeck, V., Utermöhlen, O., Chun, E., Garrett, W. S., McCoy, K. D., Diefenbach, A., Staeheli, P., Stecher, B., Amit, I., & Prinz, M. (2015). Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nature Neuroscience*, 18(7), 965–977. <https://doi-org.proxydgb.buap.mx/10.1038/nn.4030>
24. Ezzat, K., Pernemalm, M., Pålsson, S., Roberts, T. C., Järver, P., Dondalska, A., Bestas, B., Sobkowiak, M. J., Levänen, B., Sköld, M., Thompson, E. A., Saher, O., Kari, O. K., Lajunen, T., Sverremark Ekström, E., Nilsson, C., Ishchenko, Y., Malm, T., Wood, M., Power, U. F., ... El Andaloussi, S. (2019). The viral protein corona directs viral pathogenesis and amyloid aggregation. *Nature communications*, 10(1), 2331. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10192-2>
25. Fang, P., Kazmi, S. A., Jameson, K. G., & Hsiao, E. Y. (2020). The Microbiome as a Modifier of Neurodegenerative Disease Risk. *Cell host & microbe*, 28(2), 201–222. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.06.008>
26. Fröhlich, E. E., Farzi, A., Mayerhofer, R., Reichmann, F., Jačan, A., Wagner, B., Zinser, E., Bordag, N., Magnes, C., Fröhlich, E., Kashofer, K., Gorkiewicz, G., & Holzer, P. (2016). Cognitive impairment by antibiotic-induced gut dysbiosis: Analysis of gut microbiota-brain communication. *Brain, behavior, and immunity*, 56, 140–155.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.02.020>
27. Garcia-Mantrana, I., Selma-Royo, M., Alcantara, C., & Collado, M. C. (2018). Shifts on Gut Microbiota Associated to Mediterranean Diet Adherence and Specific

Dietary Intakes on General Adult Population. *Frontiers in microbiology*, 9, 890. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00890>

28. Giau, V. V., Wu, S. Y., Jamerlan, A., An, S., Kim, S. Y., & Hulme, J. (2018). Gut Microbiota and Their Neuroinflammatory Implications in Alzheimer's Disease. *Nutrients*, 10(11), 1765. <https://doi.org/10.3390/nu10111765>

29. Gibson, G. R., Scott, K. P., Rastall, R. A., Tuohy, K. M., Hotchkiss, A., Dubert-Ferrandon, A., ... & Buddington, R. (2010). Dietary prebiotics: current status and new definition. *Food Science & Technology Bulletin Functional Foods*, 7(1), 1-19. DOI:[10.1616/1476-2137.15880](https://doi.org/10.1616/1476-2137.15880)

30. Hansen, D. V., Hanson, J. E., & Sheng, M. (2018). Microglía in Alzheimer's disease. *The Journal of cell biology*, 217(2), 459–472. <https://doi.org/10.1083/jcb.201709069>

31. Hao, Z., Wang, W., Guo, R., Liu, H. (2019). *Faecalibacterium prausnitzii* (ATCC 27766) has preventive and therapeutic effects on chronic unpredictable mild stress-induced depression-like and anxiety-like behavior in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 104, 132-142. doi: [10.1016/j.psyneuen.2019.02.025](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.02.025).

32. Harach, T., Marungruang, N., Duthilleul, N., Cheatham, V., Mc Coy, K. D., Frisoni, G., Neher, J. J., Fåk, F., Jucker, M., Lasser, T., & Bolmont, T. (2017). Reduction of Abeta amyloid pathology in APPPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota. *Scientific reports*, 7, 41802. <https://doi.org/10.1038/srep41802>

33. Haran, J. P., Bhattarai, S. K., Foley, S. E., Dutta, P., Ward, D. V., Bucci, V., & McCormick, B. A. (2019). Alzheimer's Disease Microbiome Is Associated with Dysregulation of the Anti-Inflammatory P-Glycoprotein Pathway. *mBio*, 10(3), e00632-19. <https://doi.org/10.1128/mBio.00632-19>

34. Hazan, S. (2020). Rapid improvement in Alzheimer's disease symptoms following fecal microbiota transplantation: a case report. *The Journal of international medical research*, 48(6), 300060520925930. <https://doi.org/10.1177/0300060520925930>

35. Hernández, R. N. (2000). Translocación Bacteriana: Enfoque Microbiológico. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 29(3), 199.
36. Hill, J. M., & Lukiw, W. J. (2015). Microbial-generated amyloids and Alzheimer's disease (AD). *Frontiers in aging neuroscience*, 7, 9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00009>
37. Ho, L., Ono, K., Tsuji, M., Mazzola, P., Singh, R., Pasinetti, G. M. (2018) Protective roles of intestinal microbiota derived short chain fatty acids in Alzheimer's disease-type beta-amyloid neuropathological mechanisms. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 1, 83-90. [doi: 10.1080/14737175.2018.1400909](https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1400909).
38. Hold, G. L., Schwartz, A., Aminov, R. I., Blaut, M., & Flint, H. J. (2003). Oligonucleotide probes that detect quantitatively significant groups of butyrate-producing bacteria in human feces. *Applied and environmental microbiology*, 69(7), 4320–4324. <https://doi.org/10.1128/AEM.69.7.4320-4324.2003>
39. Hoowon Kim, & Ji Yeon Chung. (2021). Pathobiology and Management of Alzheimer's Disease. *Chonnam Medical Journal*, 57(2), 108–117. <https://doi-org.proxydgb.buap.mx/10.4068/cmj.2021.57.2.108>
40. Hou, M., Xu, G., Ran, M., Luo, W., & Wang, H. (2021). APOE-ε4 Carrier Status and Gut Microbiota Dysbiosis in Patients With Alzheimer Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 15, 619051. <https://doi-org.proxydgb.buap.mx/10.3389/fnins.2021.619051>
41. Hoyles, L., Snelling, T., Umlai, U. K., Nicholson, J. K., Carding, S. R., Glen, R. C., & McArthur, S. (2018). Microbiome-host systems interactions: protective effects of propionate upon the blood-brain barrier. *Microbiome*, 6(1), 55. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0439-y>
42. Huang, Y. L., Lin, C. H., Tsai, T. H., Huang, C. H., Li, J. L., Chen, L. K., Li, C. H., Tsai, T. F., & Wang, P. N. (2021). Discovery of a Metabolic Signature Predisposing High Risk Patients with Mild Cognitive Impairment to Converting to Alzheimer's Disease. *International journal of molecular sciences*, 22(20), 10903. <https://doi.org/10.3390/ijms222010903>

43. Icaza-Chávez, M. E. (2013). Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Revista de Gastroenterología de México*, 78(4), 240-248. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2013.04.004>
44. Jack, C. R., Jr, Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., Sperling, R., ... Contributors (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 14(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
45. Ju, Y., & Tam, K. Y. (2022). Pathological mechanisms and therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Neural regeneration research*, 17(3), 543–549. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.320970>
46. Kang, J. W., & Zivkovic, A. M. (2021). The Potential Utility of Prebiotics to Modulate Alzheimer's Disease: A Review of the Evidence. *Microorganisms*, 9(11), 2310. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9112310>
47. Kelly, J. R., Kennedy, P. J., Cryan, J. F., Dinan, T. G., Clarke, G., & Hyland, N. P. (2015). Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Frontiers in cellular neuroscience*, 9, 392. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00392>
48. Kim, C. S., Cha, L., Sim, M., Jung, S., Chun, W. Y., Baik, H. W., & Shin, D. M. (2021). Probiotic Supplementation Improves Cognitive Function and Mood with Changes in Gut Microbiota in Community-Dwelling Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 76(1), 32–40. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa090>
49. Kim, M.S., Kim, Y., Choi, H., Kim, W., Park, S., Lee, D., Kim, D.K., Kim, H.J., Choi, H., Hyun, D.W., Lee, J.Y., Choi, E.Y., Lee, D.S., Bae, J.W., Mook-Jung I. (2020) Transfer of a healthy microbiota reduces amyloid and tau pathology in an

Alzheimer's disease animal model. *Gut*, 69(2), 283-294. doi: [10.1136/gutjnl-2018-317431](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317431).

50. Knopman, D. S., Amieva, H., Petersen, R. C., Chételat, G., Holtzman, D. M., Hyman, B. T., Nixon, R. A., & Jones, D. T. (2021). Alzheimer disease. *Nature reviews. Disease primers*, 7(1), 33. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00269-y>

51. Kumar, D. K., Choi, S. H., Washicosky, K. J., Eimer, W. A., Tucker, S., Ghofrani, J., Lefkowitz, A., McColl, G., Goldstein, L. E., Tanzi, R. E., & Moir, R. D. (2016). Amyloid- β peptide protects against microbial infection in mouse and worm models of Alzheimer's disease. *Science translational medicine*, 8(340), 340ra72. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf1059>

52. Langille, M. G., Meehan, C. J., Koenig, J. E., Dhanani, A. S., Rose, R. A., Howlett, S. E., & Beiko, R. G. (2014). Microbial shifts in the aging mouse gut. *Microbiome*, 2(1), 50. <https://doi.org/10.1186/s40168-014-0050-9>

53. Leblhuber, F., Steiner, K., Schuetz, B., Fuchs, D., & Gostner, J. M. (2018). Probiotic Supplementation in Patients with Alzheimer's Dementia - An Explorative Intervention Study. *Current Alzheimer Research*, 15(12), 1106–1113. <https://doi-org.proxydgb.buap.mx/10.2174/1389200219666180813144834>

54. Li-Hao Cheng, Yen-Wenn Liu, Chien-Chen Wu, Sabrina Wang, & Ying-Chieh Tsai. (2019). Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *Journal of Food & Drug Analysis*, 27(4), 632–648. <https://doi-org.proxydgb.buap.mx/10.1016/j.jfda.2019.01.002>

55. Liu, P., Wu, L., Peng, G., Han, Y., Tang, R., Ge, J., Zhang, L., Jia, L., Yue, S., Zhou, K., Li, L., Luo, B., & Wang, B. (2019). Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort. *Brain, Behavior & Immunity*, 80, 633–643. <https://doi-org.proxydgb.buap.mx/10.1016/j.bbi.2019.05.008>

56. Liu, S., Gao, J., Zhu, M., Liu, K., & Zhang, H. L. (2020). Gut Microbiota and Dysbiosis in Alzheimer's Disease: Implications for Pathogenesis and Treatment. *Molecular neurobiology*, 57(12), 5026–5043. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02073-3>

57. Lorenzo, Escribano, Montes. (2007). Importancia clínica de la translocación bacteriana. *Nutrición Hospitalaria*, 22(2), 50-55.
58. Luczynski, P., McVey Neufeld, K. A., Oriach, C. S., Clarke, G., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2016). Growing up in a Bubble: Using Germ-Free Animals to Assess the Influence of the Gut Microbiota on Brain and Behavior. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 19(8), pyw020. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw020>
59. Marizzoni, M., Cattaneo, A., Mirabelli, P., Festari, C., Lopizzo, N., Nicolosi, V., Mombelli, E., Mazzelli, M., Luongo, D., Naviglio, D., Coppola, L., Salvatore, M., Frisoni, G. B., & Solfrizzi, V. (2020). Short-Chain Fatty Acids and Lipopolysaccharide as Mediators Between Gut Dysbiosis and Amyloid Pathology in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 78(2), 683–697. <https://doi-org.proxydgb.buap.mx/10.3233/JAD-200306>
60. Martín R, Bermúdez-Humarán LG, Langella P. (2018). Searching for the Bacterial Effector: The Example of the Multi-Skilled Commensal Bacterium *Faecalibacterium prausnitzii*. *Frontiers in Microbiology*, 9, 346. [doi: 10.3389/fmicb.2018.00346](https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00346).
61. Martín, R., Miquel, S., Benevides, L., Bridonneau, C., Robert, V., Hudault, S., Chain, F., Berteau, O., Azevedo, V., Chatel, J. M., Sokol, H., Bermúdez-Humarán, L. G., Thomas, M., & Langella, P. (2017). Functional Characterization of Novel *Faecalibacterium prausnitzii* Strains Isolated from Healthy Volunteers: A Step Forward in the Use of *F. prausnitzii* as a Next-Generation Probiotic. *Frontiers in microbiology*, 8, 1226. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01226>
62. Matt, S. M., Allen, J. M., Lawson, M. A., Mailing, L. J., Woods, J. A., & Johnson, R. W. (2018). Butyrate and Dietary Soluble Fiber Improve Neuroinflammation Associated With Aging in Mice. *Frontiers in immunology*, 9, 1832. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01832>
63. Mazmanian, S. K., Round, J. L., Kasper, D. L. (2008) A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature*, 453(7195), 620-5. [doi: 10.1038/nature07008](https://doi.org/10.1038/nature07008). PMID: 18509436.

64. McGrattan, A. M., McGuinness, B., McKinley, M. C., Kee, F., Passmore, P., Woodside, J. V., & McEvoy, C. T. (2019). Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer's Disease. *Current nutrition reports*, 8(2), 53–65. <https://doi.org/10.1007/s13668-019-0271-4>
65. Megur, A., Baltriukienė, D., Bukelskienė, V., & Burokas, A. (2020). The Microbiota-Gut-Brain Axis and Alzheimer's Disease: Neuroinflammation Is to Blame?. *Nutrients*, 13(1), 37. <https://doi.org/10.3390/nu13010037>
66. Minter, M. R., Hinterleitner, R., Meisel, M., Zhang, C., Leone, V., Zhang, X., Oyler-Castrillo, P., Zhang, X., Musch, M. W., Shen, X., Jabri, B., Chang, E. B., Tanzi, R. E., & Sisodia, S. S. (2017). Antibiotic-induced perturbations in microbial diversity during post-natal development alters amyloid pathology in an aged APPSWE/PS1ΔE9 murine model of Alzheimer's disease. *Scientific reports*, 7(1), 10411. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11047-w>
67. Moir, R. D., Lathe, R., Tanzi, R. E. (2018) The antimicrobial protection hypothesis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 12, 1602-1614. [doi: 10.1016/j.jalz.2018.06.3040](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.06.3040).
68. Montaña, E., Luis, F., Fortoul, V. G., Teresa, I., & Rendón, H., Erika, P., (2017). ¿Qué son los inflamomas? El NLRP3 como por ejemplo. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 60(1), 42-49. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422017000100042&lng=es&tlng=es.
69. Mourad, O., Hossam, H., Zbys, F., Ahmed, E. (2016). Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* 5:210, [DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4](https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4).
70. Nagpal, R., Neth, B. J., Wang, S., Craft, S., & Yadav, H. (2019). Modified Mediterranean-ketogenic diet modulates gut microbiome and short-chain fatty acids in association with Alzheimer's disease markers in subjects with mild cognitive impairment. *EBioMedicine*, 47, 529–542. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.08.032>

71. Nho, K., Kueider-Paisley, A., Arnold, M., MahmoudianDehkordi, S., Risacher, S. L., Louie, G., Blach, C., Baillie, R., Han, X., Kastenmüller, G., Doraiswamy, P. M., Kaddurah-Daouk, R., Saykin, A. J., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative and on behalf of the Alzheimer Disease Metabolomics Consortium (2021). Serum metabolites associated with brain amyloid beta deposition, cognition and dementia progression. *Brain communications*, 3(3), fcab139. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab139>
72. O'Callaghan, A., & van Sinderen, D. (2016). Bifidobacteria and Their Role as Members of the Human Gut Microbiota. *Frontiers in microbiology*, 7, 925. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00925>
73. Palm, N. W., de Zoete, M. R., Cullen, T. W., Barry, N. A., Stefanowski, J., Hao, L., Degnan, P. H., Hu, J., Peter, I., Zhang, W., Ruggiero, E., Cho, J. H., Goodman, A. L., & Flavell, R. A. (2014). Immunoglobulin A coating identifies colitogenic bacteria in inflammatory bowel disease. *Cell*, 158(5), 1000–1010. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.08.006>
74. Panza, F., Lozupone, M., Solfrizzi, V., Watling, M., Imbimbo, B. P. (2019) Time to test antibacterial therapy in Alzheimer's disease. *Brain*, 142(10), 2905-2929. [doi: 10.1093/brain/awz244](https://doi.org/10.1093/brain/awz244). PMID: 31532495.
75. Pistollato, F., Sumalla Cano, S., Elio, I., Masias Vergara, M., Giampieri, F., Battino, M. (2016) Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease. *Nutrition Reviews*, 74(10), 624-34. [doi: 10.1093/nutrit/nuw023](https://doi.org/10.1093/nutrit/nuw023). PMID: 27634977.
76. Pluta, R., Ułamek-Kozioł, M., Januszewski, S., & Czuczwar, S. J. (2020). Gut microbiota and pro/prebiotics in Alzheimer's disease. *Aging*, 12(6), 5539–5550. <https://doi.org/10.18632/aging.102930>
77. Rajilić-Stojanović, M., Biagi, E., Heilig, H. G., Kajander, K., Kekkonen, R. A., Tims, S., de Vos, W. M. (2011). Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 141(5), 1792-801. [doi: 10.1053/j.gastro.2011.07.043](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.07.043).

78. Rivière, A., Selak, M., Lantin, D., Leroy, F., & De Vuyst, L. (2016). Bifidobacteria and Butyrate-Producing Colon Bacteria: Importance and Strategies for Their Stimulation in the Human Gut. *Frontiers in microbiology*, 7, 979. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00979>
79. Rusek, M., Pluta, R., Ułamek-Kozioł, M., & Czuczwar, S. J. (2019). Ketogenic Diet in Alzheimer's Disease. *International journal of molecular sciences*, 20(16), 3892. <https://doi.org/10.3390/ijms20163892>
80. Sadowska-Krępa, E., Kłapcińska, B., Pokora, I., Domaszewski, P., Kempa, K., & Podgórski, T. (2017). Effects of Six-Week Ginkgo biloba Supplementation on Aerobic Performance, Blood Pro/Antioxidant Balance, and Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor in Physically Active Men. *Nutrients*, 9(8), 803. <https://doi.org/10.3390/nu9080803>
81. Scarmeas, N., Stern, Y., Tang, M. X., Mayeux, R., & Luchsinger, J. A. (2006). Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Annals of neurology*, 59(6), 912–921. <https://doi.org/10.1002/ana.20854>
82. Seo, D. O., & Holtzman, D. M. (2020). Gut Microbiota: From the Forgotten Organ to a Potential Key Player in the Pathology of Alzheimer's Disease. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 75(7), 1232–1241. <https://doi.org/10.1093/gerona/glz262>
83. Shen, H., Guan, Q., Zhang, X., Yuan, C., Tan, Z., Zhai, L., Hao, Y., Gu, Y., Han, C. (2020) New mechanism of neuroinflammation in Alzheimer's disease: The activation of NLRP3 inflammasome mediated by gut microbiota. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 8;100, 109884. [doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.109884](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109884).
84. Sokol, H., Pigneur, B., Watterlot, L., Lakhdari, O., Bermúdez-Humarán, L. G., Gratadoux, J. J., Blugeon, S., Bridonneau, C., Furet, J. P., Corthier, G., Grangette, C., Vazquez, N., Pochart, P., Trugnan, G., Thomas, G., Blottière, H. M., Doré, J., Marteau, P., Seksik, P., & Langella, P. (2008). Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the*

United States of America, 105(43), 16731–16736.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0804812105>

85. Spichak, S., Bastiaanssen, T. F. S., Berding, K., Vlckova, K., Clarke, G., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2021). Mining microbes for mental health: Determining the role of microbial metabolic pathways in human brain health and disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 125, 698–761.
<https://doi-org.proxydgb.buap.mx/10.1016/j.neubiorev.2021.02.044>

86. Spitzer, P., Condic, M., Herrmann, M., Oberstein, T. J., Scharin-Mehlmann, M., Gilbert, D. F., Friedrich, O., Grömer, T., Kornhuber, J., Lang, R., & Maler, J. M. (2016). Amyloidogenic amyloid- β -peptide variants induce microbial agglutination and exert antimicrobial activity. *Scientific reports*, 6, 32228.
<https://doi.org/10.1038/srep32228>

87. Sun, J., Xu, J., Ling, Y., Wang, F., Gong, T., Yang, C., Ye, S., Ye, K., Wei, D., Song, Z., Chen, D., & Liu, J. (2019). Fecal microbiota transplantation alleviated Alzheimer's disease-like pathogenesis in APP/PS1 transgenic mice. *Translational psychiatry*, 9(1), 189. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0525-3>

88. Sureda, A., Daglia, M., Argüelles Castilla, S., Sanadgol, N., Fazel Nabavi, S., Khan H., Belwal, T., Jeandet, P., Marchese, A., Pistollato, F., Forbes-Hernandez, T., Battino, M., Berindan-Neagoe, I., D'Onofrio, G., Nabavi, S. M. (2020). Oral microbiota and Alzheimer's disease: Do all roads lead to Rome?. *Pharmacological Research*, 151, 104582. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104582.

89. Thevaranjan, N., Puchta, A., Schulz, C., Naidoo, A., Szamosi, J. C., Verschoor, C. P., Loukov, D., Schenck, L. P., Jury, J., Foley, K. P., Schertzer, J. D., Larché, M. J., Davidson, D. J., Verdú, E. F., Surette, M. G., & Bowdish, D. (2017). Age-Associated Microbial Dysbiosis Promotes Intestinal Permeability, Systemic Inflammation, and Macrophage Dysfunction. *Cell host & microbe*, 21(4), 455–466.e4.
<https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.03.002>

90. Trueba-Gómez, R., Estrada-Lorenzo, J. M. (2010). La base de datos PubMed y la búsqueda de información científica. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología*, 11(2), 49-63.

91. Ueda, A., Shinkai, S., Shiroma, H., Taniguchi, Y., Tsuchida, S., Kariya, T., Kawahara, T., Kobayashi, Y., Kohda, N., Ushida, K., Kitamura, A., & Yamada, T. (2021). Identification of *Faecalibacterium prausnitzii* strains for gut microbiome-based intervention in Alzheimer's-type dementia. *Cell reports. Medicine*, 2(9), 100398. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100398>
92. van Tongeren, S. P., Slaets, J. P., Harmsen, H. J., & Welling, G. W. (2005). Fecal microbiota composition and frailty. *Applied and environmental microbiology*, 71(10), 6438–6442. <https://doi.org/10.1128/AEM.71.10.6438-6442.2005>
93. Vigezzi, C., Riera, F. O., Rodriguez, E., Icely, P. A., Miró, M. S., Figueredo, C. M., Caeiro, J. P., Sotomayor, C. E. (2021) Candidiasis invasora: un enfoque a la infección en el sistema nervioso central [Invasive candidiasis: A view to central nervous system infection]. *Revista Argentina de Microbiología*, 53(2),171-178. Spanish. doi: 10.1016/j.ram.2020.06.003.
94. Vogt, N. M., Kerby, R. L., Dill-McFarland, K. A., Harding, S. J., Merluzzi, A. P., Johnson, S. C., Carlsson, C. M., Asthana, S., Zetterberg, H., Blennow, K., Bendlin, B. B., & Rey, F. E. (2017). Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Scientific reports*, 7(1), 13537. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13601-y>
95. Vogt, N. M., Romano, K. A., Darst, B. F., Engelman, C. D., Johnson, S. C., Carlsson, C. M., Asthana, S., Blennow, K., Zetterberg, H., Bendlin, B. B., & Rey, F. E. (2018). The gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide is elevated in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 10(1), N.PAG. <https://doi-org.proxydgb.buap.mx/10.1186/s13195-018-0451-2>
96. Wang, Q., Davis, P. B., Qi, X., Chen, S. G., Gurney, M. E., Perry, G., Doraiswamy, P. M., & Xu, R. (2021). Gut–microbiota–microglía–brain interactions in Alzheimer's disease: knowledge-based, multi-dimensional characterization. *Alzheimer's Research & Therapy*, 13(1), 1–13. <https://doi-org.proxydgb.buap.mx/10.1186/s13195-021-00917-1>
97. Wang, X .L., Zeng, J., Yang, Y., Xiong, Y., Zhang, Z. H., Qiu, M., Yan, X., Sun, X. Y., Tuo, Q. Z., Liu, R., Wang, J. Z. (2015) *Helicobacter pylori* filtrate induces

Alzheimer-like tau hyperphosphorylation by activating glycogen synthase kinase-3 β . *Journal of Alzheimer's Disease*, 43(1), 153-65. doi: [10.3233/JAD-140198](https://doi.org/10.3233/JAD-140198).

98. Wang, X., Liu, G. J., Gao, Q., Li, N., Wang, R. T.,(2020) C-type lectin-like receptor 2 and zonulin are associated with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 141(3), 250-255. doi: [10.1111/ane.13196](https://doi.org/10.1111/ane.13196). Epub 2019 Nov 25. PMID: 31715011.

99. Wang, X., Sun, G., Feng, T., Zhang, J., Huang, X., Wang, T., Xie, Z., Chu, X., Yang, J., Wang, H., Chang, S., Gong, Y., Ruan, L., Zhang, G., Yan, S., Lian, W., Du, C., Yang, D., Zhang, Q., Lin, F., ... Geng, M. (2019). Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression. *Cell research*, 29(10), 787–803. <https://doi.org/10.1038/s41422-019-0216-x>

100. Westfall, S., Lomis, N., Kahouli, I., Dia, S. Y., Singh, S. P., Prakash, S. (2017) Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 74(20), 3769-3787. doi: [10.1007/s00018-017-2550-9](https://doi.org/10.1007/s00018-017-2550-9).

101. Wexler, H. M. (2007). Bacteroides: the good, the bad, and the nitty-gritty. *Clinical microbiology reviews*, 20(4), 593–621. <https://doi.org/10.1128/CMR.00008-07>

102. Wimo, A., Prince, M. (2010). World Alzheimer Report 2010: the global economic impact of dementia (London: Alzheimer's Disease International).Alzheimer's Disease International

103. Wrzosek, L., Miquel, S., Noordine, M. L., Bouet, S., Joncquel Chevalier-Curt, M., Robert, V., Philippe, C., Bridonneau, C., Cherbuy, C., Robbe-Masselot, C., Langella, P., & Thomas, M. (2013). Bacteroides thetaiotaomicron and Faecalibacterium prausnitzii influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent. *BMC biology*, 11, 61. <https://doi.org/10.1186/1741-7007-11-61>

104. Wu, J., Liu, M., Zhou, M., Wu, L., Yang, H., Huang, L., & Chen, C. (2021). Isolation and genomic characterization of five novel strains of Erysipelotrichaceae

from commercial pigs. *BMC microbiology*, 21(1), 125.
<https://doi.org/10.1186/s12866-021-02193-3>

105. Xi, J., Ding, D., Zhu, H., Wang, R., Su, F., Wu, W., Xiao, Z., Liang, X., Zhao, Q., Hong, Z., Fu, H., & Xiao, Q. (2021). Disturbed microbial ecology in Alzheimer's disease: evidence from the gut microbiota and fecal metabolome. *BMC Microbiology*, 21(1), 1–13. <https://doi-org.proxydgb.buap.mx/10.1186/s12866-021-02286-z>

106. Yao, J. K., Dougherty, G. G., Jr, Reddy, R. D., Keshavan, M. S., Montrose, D. M., Matson, W. R., Rozen, S., Krishnan, R. R., McEvoy, J., & Kaddurah-Daouk, R. (2010). Altered interactions of tryptophan metabolites in first-episode neuroleptic-naive patients with schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 15(9), 938–953. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.33098ds>

107. Zhuang, Z., Yang, R., Wang, W., Qi, L., & Huang, T. (2020). Associations between gut microbiota and Alzheimer's disease, major depressive disorder, and schizophrenia. *Journal of Neuroinflammation*, 17(1), 1–9. <https://doi-org.proxydgb.buap.mx/10.1186/s12974-020-01961-8>