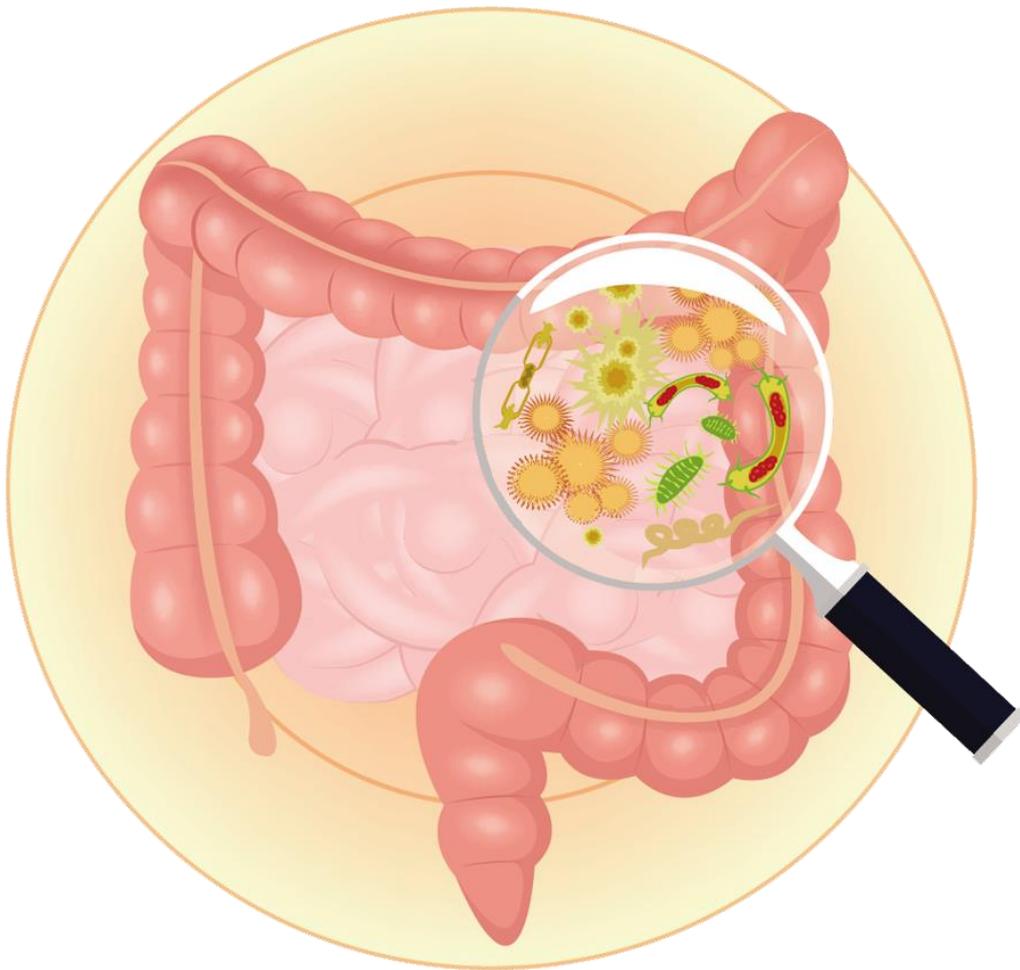




Universidad de Sevilla
Facultad de Farmacia



TRABAJO DE FIN DE GRADO: MICROBIOTA Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Efectos reales de los probióticos y los prebióticos

Marina Pelegrí Cárdenas

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA



**MICROBIOTA Y ENFERMEDADES
NEURODEGENERATIVAS: EFECTOS REALES DE
PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS**

Revisión bibliográfica

Alumna:

Marina Pelegrí Cárdenas

Tutora:

Rocío Martínez de Pablos

Sevilla, junio de 2022

RESUMEN

El estudio de la microbiota es un campo en investigación que promete grandes avances en el tratamiento de enfermedades. Los descubrimientos de la existencia de una comunicación bidireccional entre la microbiota intestinal y el cerebro abren un camino esperanzador en el uso de prebióticos y probióticos en la terapéutica de enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer (EA) o la enfermedad de Parkinson (EP). La prevalencia de este tipo de enfermedades en la sociedad es cada vez más alta y afecta a gran proporción de la población anciana. Los estudios de caracterización de la microbiota de los enfermos indican una posible relación con la disbiosis o el cambio del patrón normal de microorganismos que se encuentran en una persona sana. La implicación y el posible mecanismo por el cual actúan los microorganismos de la microbiota en la patogénesis de estas enfermedades serán revisados en este trabajo. Asimismo, los términos probiótico y prebiótico son ampliamente usados en la actualidad, por lo que se pretende establecer una definición concreta, así como sus criterios de inclusión como medicamento y no tanto como suplementos alimenticios. Se mostrarán las evidencias encontradas en ensayos clínicos recientes y en los cuales tras la administración de probióticos se obtuvieron resultados positivos, mejorando marcadores oxidativos característicos de la degeneración neuronal que se produce en estas enfermedades, así como mejora en la función cognitiva y otros síntomas asociados. A pesar de ello, los datos obtenidos en la búsqueda no son decisivos y se precisa de mayor investigación y una metodología concreta preestablecida en el control del ensayo.

Palabras clave: *microbiota, enfermedades neurodegenerativas, probióticos, prebióticos, eje microbiota intestino cerebro.*

Contenido

1.	Introducción	5
1.1.	Microbiota	5
1.2.	Influencia de la microbiota en el individuo	5
1.2.1.	Comunicación de la microbiota con el cerebro y el sistema inmune	6
1.3.	Disbiosis	8
1.4.	Microbiota como base para el tratamiento de enfermedades	10
2.	Objetivos de la revisión	11
3.	Metodología	11
4.	Resultados y discusión	12
4.1.	Enfermedades neurodegenerativas y su relación con la microbiota	12
4.2.	Enfermedad de Alzheimer	13
4.2.1.	Microbiota, sistema inmune cerebral y EA	14
4.3.	Enfermedad de Parkinson	18
4.3.1.	Microbiota e Inflamación en la EP	19
4.3.	Intervenciones en el microbioma para tratar enfermedades neurodegenerativas	21
4.3.1.	Probióticos	22
4.3.1.1.	Mecanismo de acción	23
4.3.2.	Prebióticos	24
4.3.2.1.	Mecanismo de acción	25
4.3.3.	Simbióticos	27
4.3.4.	Probióticos de nueva generación y productos bioterapéuticos vivos	27
4.3.5.	Psicobióticos y aplicación de los probióticos, prebióticos y simbióticos	28
5.	Conclusiones	33

1. Introducción

1.1. Microbiota

La microbiota se define como la agrupación de microorganismos presentes en un entorno definido. No obstante, el término microbioma se refiere a todo el hábitat, de manera que incluye a los microorganismos presentes, a sus correspondientes genes y a las condiciones ambientales en las que se encuentran (Marchesi y Ravel, 2015). La microbiota humana se refiere al conjunto de microorganismos que residen de forma habitual en casi la totalidad la extensión del cuerpo humano, pero en función de la zona donde se ubique esta se encuentra colonizada por distintos microorganismos. La mayor proporción de ellos se halla en el intestino y más concretamente en el colon, por lo que cabe esperar que sea la zona donde haya mayor diversidad. El organismo puede llegar a contener alrededor de 10^{13} - 10^{14} microorganismos, lo que supondría alrededor de 1 kg de peso en un adulto sano (Bonaz et al., 2018). En la microbiota de un individuo sano se encuentra prevalentemente los géneros *Bacteroides* y *Firmicutes*, y en menor medida bacterias del género *Clostridium*, al igual que otros géneros como *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* y *Escherichia* (Jiang et al., 2017; Lloyd-Price et al., 2016).

Por otro lado, la heterogeneidad de la microbiota que se puede encontrar en un individuo depende de múltiples factores, tanto endógenos como exógenos, tal como es el propio individuo y las circunstancias en la que se desarrolle o encuentre el mismo. Se destaca la gran influencia que ejercen los factores ambientales en su complejidad, como serían la dieta, la actividad física, la edad, la toma de fármacos, la aparición de infecciones o la presencia de distintas enfermedades. El microbioma se encuentra por tanto en constante cambio y evolución y, en consecuencia, no se mantiene invariable a lo largo de la vida del individuo.

1.2. Influencia de la microbiota en el individuo

La capacidad que tiene la microbiota de establecer una relación simbiótica con el ser humano repercute en múltiples funciones básicas para el correcto desarrollo y vida del individuo. Se ha demostrado que su influencia en estas distintas funciones es beneficiosa para la salud del organismo. Entre estas funciones se incluye el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal, o la síntesis de ciertas vitaminas, como la vitamina K (Jiang et al., 2017). Asimismo, interviene en la maduración y regulación del sistema inmune (Jiang et al., 2017), ayuda a complementar la nutrición y a combatir patógenos (Cong y Zhang, 2018), evitando su adhesión

en la superficie intestinal (Jiang et al., 2017). Además de esta capacidad de influir de forma positiva sobre el organismo, se postula que muchos de los organismos que habitan en nuestra microbiota tienen alguna relación con la aparición, así como en el desarrollo de ciertas enfermedades. Todo esto sugiere que el microbioma tiene un papel fundamental en la conservación del estado de salud del individuo.

1.2.1. Comunicación de la microbiota con el cerebro y el sistema inmune

La microbiota es capaz de establecer una comunicación bidireccional con el cerebro, que se le denomina eje microbiota intestino cerebro. Se puede llevar a cabo mediante múltiples vías, e incluso puede hacerlo de manera independiente o cooperativa (Liu et al., 2020). Esta influencia se puede efectuar de manera directa a través del sistema nervioso autónomo, por medio del nervio vago y/o la médula espinal, a través del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal por vía neuroendocrina, o a través del SI. También podría ejercer una influencia por vía metabólica mediante la síntesis y liberación de metabolitos (ácidos grasos de cadena corta, triptófano, etc.), y esto lo haría de manera indirecta (**Fig. 1**; (Bonaz et al., 2018; Luca et al., 2019)).

Estas bacterias son capaces de sintetizar compuestos como el ácido γ -aminobutírico (GABA), la serotonina, la dopamina (Luca et al., 2019), etc., que a su vez pueden actuar localmente en el sistema nervioso entérico (SNE), ubicado en el intestino (Bonaz et al., 2018). Diversos estudios han sugerido que especies del género *Escherichia* y *Enterococcus* son capaces de producir serotonina tanto de manera directa como de forma indirecta, mediante la producción de ácidos grasos de cadena corta (Luca et al., 2019).

Además, se han encontrado evidencias de que los ácidos grasos de cadena corta intervienen disminuyendo el daño oxidativo, ya que son capaces de reducir la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) (Luca et al., 2019). El estrés oxidativo está muy relacionado con el envejecimiento, por lo que los mecanismos protectores frente a él reducen la incidencia de enfermedades relacionadas con la senescencia. Análogamente, estas sustancias que son secundarias al metabolismo de la microbiota podrían alcanzar el cerebro a través de la circulación sanguínea o del nervio vago (Bonaz et al., 2018) y regular la función neurológica (Liu et al., 2020). Además, el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal también interacciona con la microbiota intestinal, ya que éste se encarga de regular la función cerebral y la composición de la microbiota.

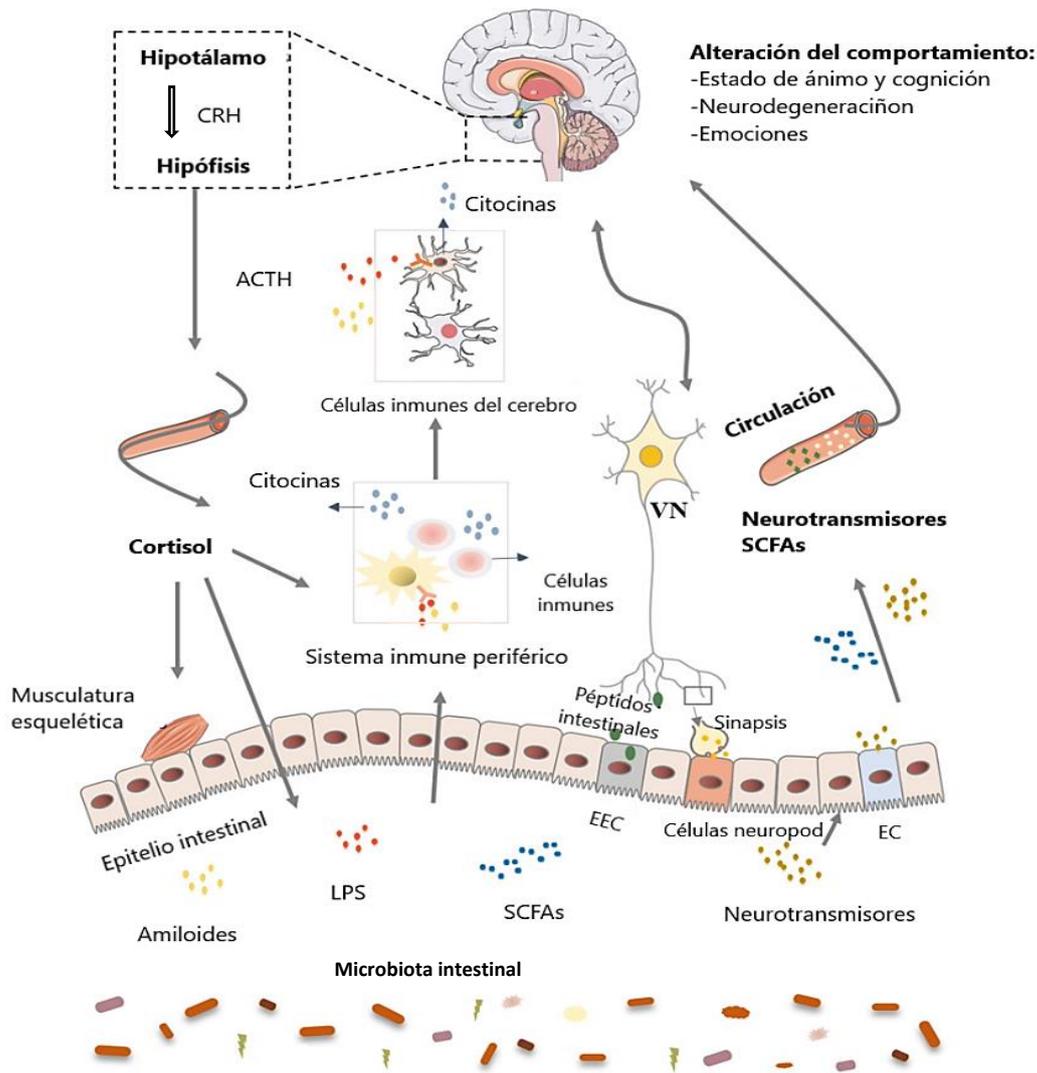


Figura 1. Vías de comunicación entre la microbiota intestinal y el cerebro. La comunicación bidireccional que se establece entre la microbiota y el cerebro puede establecerse por una serie de vías: por vía metabólica (amiloides bacterianos, SCFAs, neurotransmisores); por vía neuroendocrina (eje hipotálamo-hipófisis-adrenal); por vía neurológica directa (nervio vago y el SNE); por vía inmunológica (sistema inmune y LPS). **Abreviaturas.** Hormona liberadora de corticotropina (CRH); hormona adenocorticotrópica (ACTH, de las siglas en inglés *adrenocorticotropic hormone*); nervio vago (NV); ácidos grasos de cadena corta (SCFAs, de las siglas en inglés *short chain fatty acids*); lipopolisacárido (LPS); células enteroendocrinas (EEC, de las siglas en inglés *enteroendocrine cells*); células enterocromafines (EC). Figura adaptada del artículo *Gut Microbiota and Dysbiosis in Alzheimer's Disease: Implications for Pathogenesis and Treatment* (Liu et al., 2020).

El nervio vago tiene un papel esencial en la regulación del sistema nervioso parasimpático. Éste contiene el 80% de las fibras nerviosas aferentes y el 20% de las eferentes y, además, se encarga de inervar a todo el tracto digestivo. Por ende, estas fibras nerviosas podrían establecer una

interacción con la mucosa del colon intestinal. Las fibras vagales se distribuyen por todas las capas de la pared digestiva pero no atraviesan la capa epitelial, por lo que no tienen un contacto directo con la mucosa del lumen intestinal (Bonaz et al., 2018). A pesar de ello, debido a la gran variedad de quimiorreceptores expresados en las fibras aferentes vagales, esto no supone un problema. Los quimio y mecanorreceptores ubicados en las aferencias son capaces de responder a distintos estímulos, de tipo mecánico, químico y hormonal que pueden ser producidos por la microbiota, y además de ello, transmitir esta información al sistema nervioso central (SNC) (Liu et al., 2020).

La microbiota intestinal también se encuentra muy relacionada con la regulación del sistema inmune. En el intestino encontramos una gran densidad de células inmunes, como son las células T, las células B, las células dendríticas y los macrófagos, por lo que la microbiota es capaz de contribuir en gran medida al desarrollo y activación de las respuestas del sistema inmune, tanto innatas como adquiridas (Liu et al., 2020). La microbiota juega un papel importante en la maduración, diferenciación y activación de la microglía, y lo hace a través de metabolitos producidos por los microorganismos que la conforma, como los ácidos grasos de cadena corta (Erny et al., 2015). La microglía está implicada en procesos neurofisiológicos de gran importancia y que incluyen el mantenimiento de la integridad de la barrera hematoencefálica, el desarrollo neuronal, la neurotransmisión y la activación del sistema inmune del SNC (Liu et al., 2020).

1.3. Disbiosis

Recientemente ha aumentado la aparición de muchas enfermedades multifactoriales, y algunas de ellas se han asociado a cambios en la composición normal del microbioma, lo que se conoce como disbiosis. Por tanto, se denomina disbiosis a una alteración funcional y de la composición del microbioma humano (Levy et al., 2017). Algunos estudios en humanos y roedores han demostrado que existe una relación entre un estado disbiótico y un amplio espectro de enfermedades crónicas que se dan frecuentemente como, por ejemplo, la aterosclerosis, los desórdenes metabólicos y las enfermedades neurodegenerativas (Lynch y Pedersen, 2016). Esta alteración de la microbiota puede ser desencadenada por el entorno o por factores relacionados con el huésped que podrían alterar su ecosistema (Levy et al., 2017). Sin embargo, es un desafío determinar qué diferencia una microbiota sana de una microbiota alterada, y esto es debido a la existencia de una gran variabilidad interindividual.

De manera general, podemos diferenciar diferentes tipos de disbiosis, como podría ser el aumento de patobiontes, que serían microorganismos benignos endógenos comensales que de forma habitual son inofensivos, pero que son capaces de provocar determinadas patologías en condiciones donde el ecosistema se encuentra alterado (Levy et al., 2017). Otro tipo podría ser la pérdida de comensales normales de nuestra microbiota, de manera que en las disbiosis es frecuente que se produzca la reducción o pérdida total de la microbiota normal (Levy et al., 2017).

Los factores que afectan a la composición de la microbiota son varios, como pueden ser la dieta, diversos fármacos, la aparición de infecciones, la mucosa intestinal, o el propio sistema inmunitario. En la mayoría de los casos uno sólo de estos factores no es capaz de producir la disbiosis, ya que la microbiota es capaz de adaptarse a los cambios y tiene una resiliencia intrínseca, pero la combinación de varios puede llegar a producir este estado disbiótico (Fig 2; Weiss y Hennes, 2017). Las infecciones e inflamación del organismo también pueden llegar a comprometer la habilidad de la microbiota para impedir la colonización de la misma por microorganismos patógenos (Levy et al., 2017).

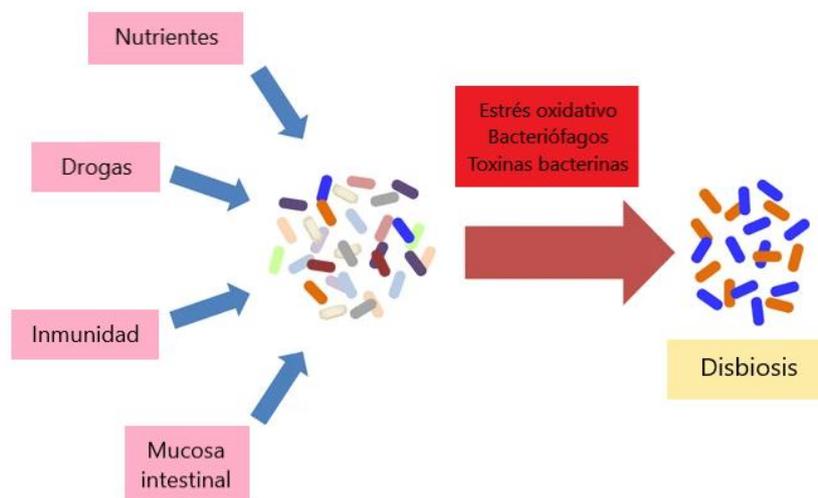


Figura 2. Factores que contribuyen a la disbiosis intestinal. En la figura se muestra la acción de los factores de estrés como el estrés oxidativo, los bacteriófagos y toxinas bacterianas que aumentan la susceptibilidad a la disbiosis. Figura adaptada del artículo *Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis* (Weiss and Hennes, 2017).

La presencia de alguno de estos factores o la combinación de varios, y en consecuencia de disbiosis, puede desencadenar un aumento en la permeabilidad de la mucosa intestinal, lo que se denomina como “intestino permeable”, o una inflamación de la mucosa (Lynch y Pedersen, 2016). La existencia de esta barrera intestinal defectuosa está relacionada con una activación del sistema inmune, que tendrá como resultado una respuesta inflamatoria sistémica (Quigley, 2017). Esta respuesta inflamatoria es de gran importancia, debido a que se han encontrado muchas evidencias que apoyan que ejerce un rol decisivo en la patogénesis de enfermedades crónicas, como son la diabetes tipo II, la EA, y la depresión (Luca et al., 2019). Por otro lado, una de las posibles causas por las que se puede llegar a producir neurodegeneración es como consecuencia de una inflamación sistémica, por lo que se podría llegar a la suponer que la disbiosis también podría estar vinculada a la aparición de enfermedades neurodegenerativas. Asimismo, la rapidez del proceso de envejecimiento está muy relacionada con esta inflamación sistémica, así como el desarrollo de enfermedades neurológicas relacionadas con la edad (Cryan et al., 2019).

Esto es un hecho muy interesante porque podría ser un enfoque para el tratamiento o prevención de ciertas enfermedades que podrían estar relacionadas con la disbiosis.

1.4. Microbiota como base para el tratamiento de enfermedades

La restauración de esta pérdida de comensales importantes para tener una microbiota sana y funcional podría ayudar a entender la importancia que tienen las enfermedades asociadas a un microbioma disfuncional. Una forma de restaurar esta microbiota podría ser mediante el trasplante fecal de la misma, en el cual en un paciente se le reemplaza completamente su microbiota por la del donante (Levy et al., 2017). Otra opción mucho menos drástica sería la administración de probióticos, que se definen como organismos vivos que producen un efecto beneficioso en la salud de la persona. Este efecto beneficioso ocurre cuando la microbiota intestinal se encuentra en equilibrio (Angelucci et al., 2019). Generalmente se suelen administrar especies del género *Lactobacillus* o *Bifidobacterium*, que se encuentran de forma natural en la microbiota intestinal de un individuo sano y que podrían ayudar a restaurar una disbiosis (Levy et al., 2017). Su consumo no sólo se puede hacer a través de complementos o suplementos dietéticos, sino que también se encuentran en ciertas comidas, como podrían ser el queso fermentado, el yogurt o las verduras, por lo que una dieta variada y equilibrada es muy importante para mantener una microbiota sana.

En cambio, con la administración de prebióticos lo que se pretende conseguir es modificar la composición de la microbiota intestinal. Los prebióticos se definen como alimentos no digeribles que pueden ser utilizados por la microbiota intestinal y son beneficiosos para la misma.

2. Objetivos de la revisión

Es cada vez mayor la importancia que está tomando el estudio de la microbiota individual, a pesar de la dificultad ya mencionada de llegar a una definición precisa de lo que denominaríamos una microbiota sana. Asimismo, el descubrimiento de la presencia de ciertos fenotipos disbióticos y su relación con ciertas enfermedades intestinales y neurodegenerativas también nos puede llevar a pensar que el desarrollo o aparición de éstas podrían estar vinculada a la microbiota. Uno de los principales objetivos a alcanzar con esta revisión es realizar un estudio sobre la relación que podría tener la microbiota o la disbiosis con la aparición de enfermedades neurodegenerativas como la EA o la EP. Otro objetivo principal de esta revisión bibliográfica es encontrar evidencias de que la inclusión de prebióticos y probióticos en la terapéutica de estos trastornos podría tener un efecto positivo, así como describir los posibles tratamientos que podrían emplearse en estas afecciones mediante la intervención de la microbiota. Se centrará la búsqueda en el uso de probióticos y prebióticos en pacientes con enfermedades neurodegenerativas, en el posible mecanismo de acción implicado en su efecto beneficioso, y en las posibles evidencias que demuestren su efecto positivo.

3. Metodología

Esta revisión bibliográfica se ha centrado en la búsqueda de información sobre la influencia que posee la microbiota sobre la salud del individuo, y en concreto se ha enfocado en la posible implicación que tendría en la progresión de enfermedades neurodegenerativas. Asimismo, se pretende encontrar datos y evidencias sobre la efectividad y los efectos beneficiosos de la inclusión de probióticos y prebióticos en la terapéutica de estas enfermedades.

La búsqueda de información se ha hecho a partir de artículos científicos y ensayos clínicos en inglés que se han extraído de las siguientes bases de datos:

- Pubmed.
- SCOPUS.
- Science Direct.

- Cochrane.

Para obtener información también se utilizó la editorial científica Elsevier. Las palabras clave utilizadas en la búsqueda son: “Microbiome”, “Microbiota”, “Dysbiosis”, “Microbiota-Gut-Brain Axis”, “Microbiota and Alzheimer’s disease”, “Microbiota and Parkinson’s disease”, “Probiotics”, “Prebiotics”, “Probiotics and Neurodegenerative Disease”, “Prebiotics and Neurodegenerative disease”. De la búsqueda obtenida se seleccionaron las revisiones y artículos más destacados y recientemente publicados en revistas relevantes. El acceso a los documentos fue facilitado a través de la biblioteca de la Universidad de Sevilla.

4. Resultados y discusión

4.1. Enfermedades neurodegenerativas y su relación con la microbiota

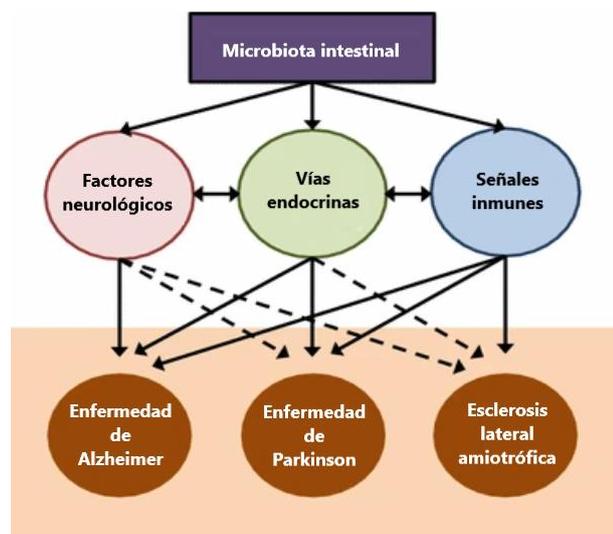
Las enfermedades neurodegenerativas, como la EA y la EP, se caracterizan por una pérdida funcional progresiva neuronal tanto en el SNC como en el periférico, que tiene como consecuencia el desarrollo de un déficit cognitivo y motor. Estas son una causa habitual y cada vez más creciente de mortalidad y morbilidad en el mundo, y en especial de la población anciana. En cuanto a su epidemiología, la EA es la forma más común de demencia siendo entre el 60 y el 80% de todos los casos que se dan en el mundo, y afecta a unos 24 millones de personas (Erkkinen et al., 2018). Se da en toda la población, aunque se ve más afectada la población senil. La prevalencia de esta enfermedad incrementa considerablemente en los rangos de edad de entre 65 y 85 años, dándose un aumento de 15 veces más (Erkkinen et al., 2018). La EP es el segundo trastorno más común tras la EA, y en este caso se estima que la prevalencia en personas mayores de 60 años corresponde al 1% de la población, y en personas de más de 80 años del 3% de la población (Erkkinen et al., 2018).

A pesar de que la prevalencia de las enfermedades neurodegenerativas se encuentra en auge, aún no se ha dilucidado el mecanismo específico por el cual se producen, por lo que actualmente sigue siendo un importante campo de investigación. Este tipo de enfermedades están muy relacionadas con el envejecimiento y suelen aparecer a edades avanzadas, aunque también existen factores de riesgo que aumentan la susceptibilidad. Estos factores son sobre todo ambientales, y dependen de las circunstancias que experimenta el individuo a lo largo de su vida y que influirán en su salud. Los factores ambientales no sólo aumentan el riesgo de aparición, sino que influyen en la progresión y severidad de las enfermedades neurodegenerativas (Fang

et al., 2020). En menor medida contribuyen los factores genéticos, es decir, la susceptibilidad genética de ciertos individuos a padecer ciertas enfermedades neurodegenerativas. Un ejemplo de esto sería la susceptibilidad del gen A polipoproteína E (ApoE), donde el alelo $\epsilon 4$ sería un alelo de alto riesgo que está asociado a una alta probabilidad de desarrollar EA en edades avanzadas (Jiang et al., 2017).

Conforme a estudios actuales, se han encontrado evidencias que sugieren que las alteraciones que se producen en el microbioma intestinal, inducidas por el genoma y factores ambientales a los que se expone el individuo, podrían contribuir en gran parte a aumentar el riesgo de aparición de enfermedades neurodegenerativas (Fang et al., 2020). Como se ha mencionado antes, la aparición de estas enfermedades tiene gran relación con la vejez, ya que a edades avanzadas se producen cambios en la actividad metabólica y en el sistema inmune. Estos sucesos no sólo afectan a las funciones básicas del individuo, sino que la microbiota también se ve influenciada por ellos.

Figura 3. Esquema representativo de las vías por las que la microbiota es capaz de establecer una relación con enfermedades neurodegenerativas. La microbiota intestinal a través de factores neurológicos, y mediante el sistema endocrino e inmune influye en el desarrollo de enfermedades neurológicas como la EA, la EP y la esclerosis lateral amiotrófica. Figura adaptada del artículo *Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis* (Westfall et al., 2017).



En la **Figura 3** se puede observar que la microbiota es capaz de influir por muchas vías sobre el organismo, que estarían relacionadas con la aparición de enfermedades neurodegenerativas.

4.2. Enfermedad de Alzheimer

La EA se caracteriza por la acumulación de proteínas anormales en el sistema nervioso y un declive cognitivo gradual (Liu et al., 2020). El principal criterio diagnóstico es la presencia de

depósitos de péptidos β -amiloides ($A\beta$) que forman placas seniles o neuríticas, además de la acumulación intracelular de proteínas tau hiperfosforiladas, que conforman ovillos neurofibrilares (Liu et al., 2020). Inicialmente, la activación del sistema inmune permite la eliminación de $A\beta$, pero debido al envejecimiento este proceso se altera y, en consecuencia, se produce la acumulación de depósitos de placas $A\beta$ (Luca et al., 2019).

La hipótesis principal del mecanismo de patogénesis es la cascada amiloidea, que sostiene que el suceso inicial que produce la acumulación de péptidos $A\beta$ es la formación de proteínas precursoras amiloideas (APP) (Liu et al., 2020). De acuerdo con esta hipótesis, la agregación y alteración de la proteína tau supone un estímulo tóxico que contribuye a la degeneración neuronal, ya que esta se encarga de modular la actividad de los microtúbulos que conforman los axones neuronales (Kowalski y Mulak, 2019). Además, existen evidencias de que no sólo la formación de $A\beta$ tiene como consecuencia la neurodegeneración que se produce, sino que existe un sistema de retroalimentación en el que también se encuentra implicado el estrés oxidativo, la microgliosis y la desregulación de la proteólisis neuronal (Liu et al., 2020).

En relación con lo mencionado anteriormente, la neuroinflamación también juega un papel principal en el desarrollo y la progresión de la EA, y no es sólo una consecuencia de la enfermedad. Asimismo, se podría llegar a la conclusión de que del mismo modo podría estar relacionado con una excesiva activación del sistema inmune. El término neuroinflamación se refiere al proceso inflamatorio y activación de la respuesta inmune que sucede como consecuencia de la liberación de ciertas sustancias que producen las neuronas (Angelucci et al., 2019). La dilatación de este proceso en el tiempo tendría como consecuencia la degeneración neuronal que tiene lugar en las enfermedades neurodegenerativas.

Además, el cerebro es muy sensible al estrés oxidativo, ya que tiene un metabolismo dependiente de oxígeno. El estrés oxidativo es un proceso que ocurre en el cuerpo humano debido a un desequilibrio entre la capacidad de neutralizar las ROS y la producción de éstas y, en consecuencia, se produce un daño celular. Este suceso está muy implicado en ciertas enfermedades, y también en la EA.

4.2.1. Microbiota, sistema inmune cerebral y EA

Los estudios llevados a cabo que comparan la microbiota de los pacientes que padecen EA y pacientes sanos obtuvieron resultados diversos, pero se reflejó que la microbiota disminuía en su diversidad y, además, su composición era distinta con respecto a los pacientes control. En el

ensayo clínico en pacientes con EA realizado por Vogt et al. se redujeron los niveles de las bacterias *Firmicutes* y *Bifidobacterium*, mientras que las bacterias *Bacteroidetes* incrementaron en su número. El filo *Bacteroidetes* se compone de bacterias gram-negativas, cuyo componente principal de su membrana externa es el lipopolisacárido (LPS). Por el contrario, las bacterias del género *Bifidobacterium* se relacionan con disminución de la permeabilidad intestinal, así como un aumento de las propiedades antiinflamatorias. El cambio en la composición de la microbiota se puede relacionar con una mayor respuesta inflamatoria y aumento de la permeabilidad intestinal, lo que permitiría a los metabolitos bacterianos llegar al cerebro y producir neuroinflamación.

El LPS es una endotoxina bacteriana que es capaz de producir una respuesta inflamatoria y la liberación de citocinas proinflamatorias. El LPS actúa activando las células de la microglía, pertenecientes al sistema inmune innato, ya que actúa como agonista de los receptores tipo Toll 4 (TLR, del inglés *Toll-like receptors*) de la microglía (Olst et al., 2021). Los TLRs pertenecen a una familia de proteínas que se encargan del reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos. Este suceso podría estar relacionado con la disminución de la capacidad de maduración de la microglía, así como de fagocitosis por tau y A β , que se produce en la EA. Además, en modelos animales se ha documentado que su inyección en el cerebro reproduce muchas de las características patológicas e inflamatorias que se aprecian en cerebro con EA (Kowalski y Mulak, 2019). Otro hecho que evidencia este suceso es que en pacientes que sufren EA la concentración en plasma de este producto bacteriano es mucho mayor que en personas sanas (Kowalski y Mulak, 2019). En su estudio en 2016 Zhan et al. estudiaron si moléculas de bacterias gram-negativas como el LPS estaba asociado con una patología más severa de EA, y los resultados obtenidos demostraron que los niveles de LPS eran mayores en las muestras de cerebro de pacientes con EA en comparación con las muestras de individuos control. No sólo eso, sino que en el estudio de Vogt et al. se correlacionó el cambio de los niveles de estas bacterias con una patología más severa de la enfermedad y una mayor presencia de biomarcadores de EA en el líquido cefalorraquídeo.

Los metabolitos bacterianos también son una fuente de proteínas amiloides, como sería el caso de las proteínas amiloides producidas por *E. coli* denominadas *curli*. La producción de estas proteínas tiene una función estructural, ya que ayudan a las células de las bacterias a unirse unas a otras, de manera que adquieren una resistencia a la destrucción física o a factores inmunes. La exposición en el intestino a estas proteínas bacterianas amiloides puede

condicionar al sistema inmune, de manera que éste responde de manera exagerada a la producción endógena de proteínas amiloides procedentes de neuronas (Kowalski y Mulak, 2019). Esto es debido a que las proteínas amiloides bacterianas y humanas son similares en su estructura, y por lo tanto también tienen semejantes patrones moleculares asociados a patógenos. Además, las proteínas amiloides bacterianas también afectan a la barrera intestinal, de manera que pueden dañarla y harían que fuese permeable a la translocación de metabolitos bacterianos (Bostanciklioğlu, 2019). Por otro lado, los productos bacterianos proteicos tienen la capacidad de actuar como priones, de manera que producen que otras proteínas adopten esta estructura con capacidad patógena (Kowalski y Mulak, 2019), por lo que al alcanzar la circulación sanguínea y en consecuencia el SNC, pueden incrementar la agregación de A β y desencadenar una serie de respuestas inflamatorias.

La inflamación que se produce en el intestino tiene como consecuencia una disfunción de la barrera intestinal, ya que se produce una migración de células del sistema inmune hasta la mucosa intestinal, que incluso podrían llegar a atravesarla. Por consiguiente, se produce una alteración de la barrera intestinal. Esta permeabilidad estaría causada por una disminución en la expresión de las proteínas de unión estrecha de las células epiteliales del colon, y en consecuencia los metabolitos de la microbiota podrían llegar a la circulación, que a su vez produciría una respuesta inflamatoria (Bostanciklioğlu, 2019). La medida del proceso inflamatorio intestinal se realiza mediante la magnitud de la concentración de una proteína, la calprotectina. En casi un 70% de los pacientes con EA se encontraron niveles elevados de calprotectina en heces, por lo que se puede asumir que la inflamación intestinal podría diseminarse a la circulación y así contribuir a la inflamación neuronal que se produce en la EA (Kowalski y Mulak, 2019).

Además, la relación de la microbiota con la fisiopatología de la EA se ha demostrado en ensayos clínicos con animales, en los que se han utilizado como modelo roedores gnotobióticos. Los organismos gnotobióticos son aquellos que carecen de microorganismos que viven dentro o sobre ellos. En estos estudios se ha observado que la fisiopatología de la EA se reduce en ratones gnotobióticos, y ésta vuelve a estar presente cuando los ratones son expuestos a la microbiota intestinal de los roedores control (Angelucci et al., 2019).

A continuación, se describen en la **Figura 4** con más detalle los mecanismos implicados con la patogénesis de la EA y su relación con la microbiota.

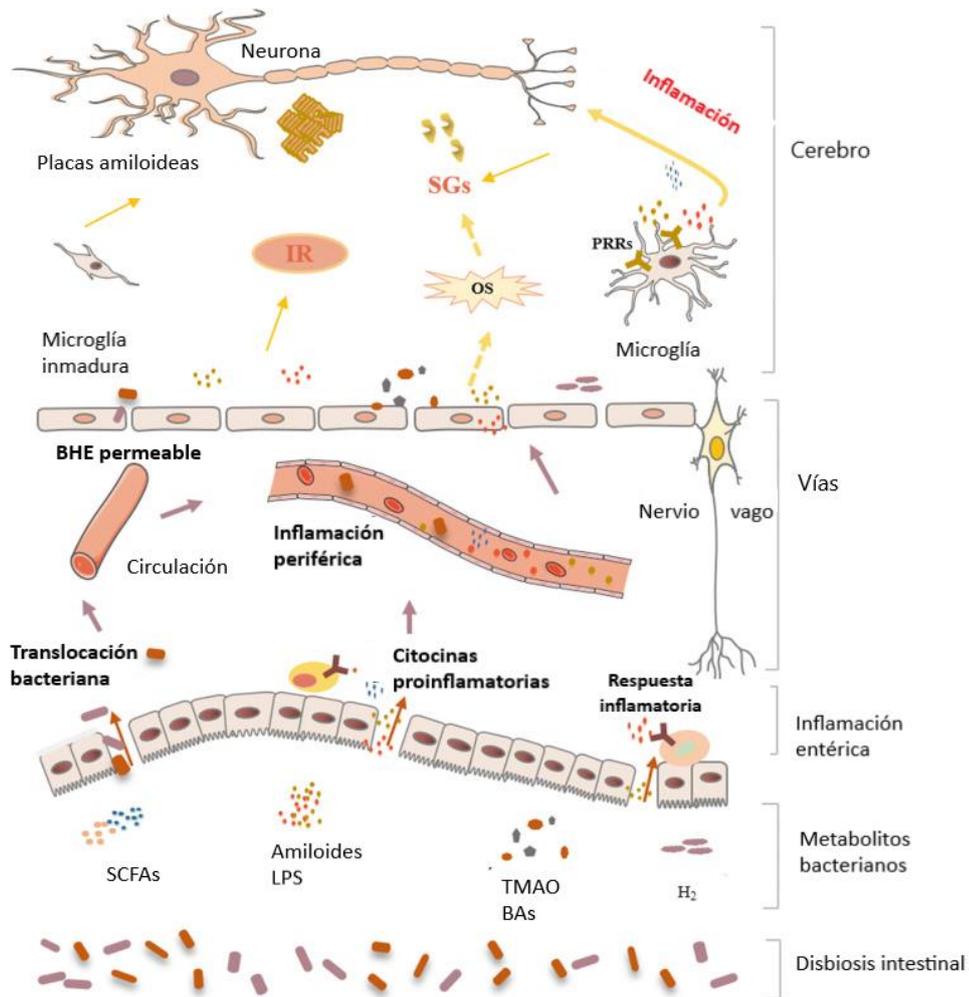


Figura 4. Impacto de la microbiota intestinal en la EA. La microbiota intestinal puede liberar sustancias nocivas que tendrían como consecuencia una disminución de la función barrera de la mucosa intestinal, y en consecuencia un aumento de la permeabilidad, y una activación de la respuesta del sistema inmune y, por ende, un aumento de la inflamación. **Abreviaturas.** Ácidos biliares (BAs, de las siglas en inglés bilis acids); barrera hematoencefálica (BHE); lipopolisacárido (LPS); hidrógeno molecular (H₂); resistencia a insulina (IR, de las siglas en inglés insuline resistance); estrés oxidativo (OS, de las siglas en inglés oxidative stress); patrones de reconocimiento de receptores (PRRs, de las siglas en inglés patter-recognition receptors); ácidos grasos de cadena corta (SCFAs, de las siglas en inglés short chain faty acids); gránulos de estrés (SG, de las siglas en ingles stress granules); N-óxido de trimetilanimina (TMAO, de las siglas en inglés trimethylamine N-oxide). Figura adaptada del artículo *Gut Microbiota and Dysbiosis in Alzheimer's Disease: Implications for Pathogenesis and Treatment* (Liu et al., 2020).

4.3. Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo progresivo que afecta al sistema nervioso de manera crónica, y está caracterizada por la presencia de temblor, bradicinesia y problemas en la coordinación motora y el equilibrio. Esta enfermedad también cursa con alteraciones en el sistema gastrointestinal, vascular y urogenital, siendo en un estadio ya avanzado cuando se hacen notables los problemas motores.

La característica principal de esta enfermedad es la pérdida de las neuronas de la sustancia negra, que tiene como consecuencia un déficit en los niveles de dopamina. Además, se da la presencia de cuerpos de Lewy, inclusiones de proteínas citoplasmáticas insolubles. Los cuerpos de Lewy se componen de depósitos intracelulares de agregados proteicos de α -sinucleína, y estos se ubican en las neuronas colinérgicas y monoaminérgicas del tronco encefálico, pero también se pueden encontrar en las neuronas del sistema olfatorio, límbico o cortical (Poewe et al., 2017). En condiciones normales la α -sinucleína se encuentra en su forma nativa no plegada, y el aumento en su concentración favorece la formación de oligómeros en forma de placas β , denominadas protofibrillas, que al sedimentar forman fibras amiloides dentro de los cuerpos de Lewy. El mecanismo preciso causante de la EP aún no se conoce, pero se han encontrado evidencias que apoyan la hipótesis de que el origen estaría relacionado con los agregados de α -sinucleína, también denominados oligómeros, y estos ejercerían un rol decisivo en el proceso neurodegenerativo (Mehra et al., 2019).

Los síntomas gastrointestinales se dan en un gran porcentaje de los pacientes afectados por la EP. Entre estos síntomas se incluyen problemas orales, como dificultad en la deglución o alteraciones en la salivación, además de constipación y retraso en el vaciado gástrico. Se han encontrado evidencias de la presencia de depósitos de α -sinucleína en el aparato digestivo, que se caracteriza por seguir el patrón de inervación del nervio vago (Fasano et al., 2015). La α -sinucleína fosforilada hallada se encontró en mayor concentración en las glándulas submandibulares, y progresivamente en menor concentración en el esófago, estómago y por último el colon y recto (Fasano et al., 2015). Debido a estos descubrimientos se puede llegar a pensar que el tracto gastrointestinal podría ser el lugar de inicio de la patología, lo que también se ve apoyado debido a que los síntomas gastrointestinales se dan con anterioridad a los motores. Además, las fibrillas de α -sinucleína tienen una particularidad característica que es su capacidad de propagar la patología.

Esto es debido a que la α -sinucleína puede comportarse como un prion, ya que puede actuar sobre otros monómeros de α -sinucleína produciendo su mal plegamiento y agregación. La transmisión se daría incluso de célula a célula, mediante conexiones neuronales a través de las membranas axonales (Friedland, 2015). El aparato digestivo es una zona de alta inervación, por lo que se puede concluir que ésta podría constituir una vía de propagación hacia el cerebro (Fasano et al., 2015).

Se han encontrado evidencias de que los cambios en la microbiota se dan antes y durante el desarrollo de la EP, e incluso se ha sugerido que dichos cambios pueden estar relacionados con la inflamación intestinal. Esta inflamación intestinal puede inducir el inicio del mal plegamiento que se da en la α -sinucleína (Mulak y Bonaz, 2015).

4.2.1. Microbiota e Inflamación en la EP

Al igual que en la EA, se ha mencionado la posibilidad de que las proteínas bacterianas puedan tener relación con el mal plegamiento de la α -sinucleína, la inflamación y el estrés oxidativo, así como la toxicidad celular característica producida en la EP. La microbiota sería capaz de modular al sistema inmune, lo que produciría una exacerbación de la respuesta inflamatoria frente a proteínas amiloides cerebrales, como sería la α -sinucleína.

Las proteínas bacterianas serían reconocidas por los TRLs, produciendo así una respuesta inflamatoria y la activación de la microglía (Mulak y Bonaz, 2015). El desarrollo de la enfermedad estaría relacionado con la neuroinflamación consecuente a esta activación del sistema inmune (Perry y Holmes, 2014), e incluso recientemente se ha descubierto que existe un transporte bidireccional de α -sinucleína dentro y fuera del cerebro. La α -sinucleína sería capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, de manera que su función barrera se vería afectada y disminuida por la inflamación inducida por el LPS (**Fig. 5**; (Mulak y Bonaz, 2015)).

Estas alteraciones tienen como consecuencia una respuesta inflamatoria, que estaría mediada por las células de la microglía. A su vez, la activación del sistema inmune que estaría asociada con dicho proceso inflamatorio puede resultar en una disfunción neuronal que podría llegar al cerebro.

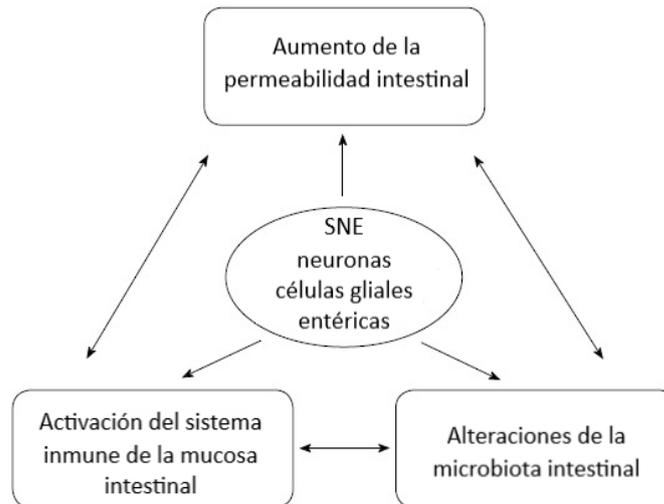


Figura 5. Esquema representativo de la relación existente entre una disbiosis intestinal con la disfunción de la permeabilidad de la barrera intestinal. La disbiosis puede influir en la integridad de la barrera intestinal y producir un aumento de la permeabilidad de la misma. Estos cambios en la permeabilidad pueden conllevar la translocación de bacterias o productos bacterianos, que a su vez producen una activación del sistema inmune. Esta activación puede resultar en una disfunción neuronal que puede extenderse al cerebro. **Abreviaturas.** Sistema nervioso entérico (SNE). Figura adaptada del artículo *Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease* (Mulak y Bonaz, 2015).

A pesar de que es difícil caracterizar la microbiota de una persona sana, se apreciaron diferencias con respecto a personas que sufren de EP. En un estudio llevado a cabo por Scheperjans et al. (2015) se encontraron las siguientes diferencias; en primer lugar, mostraban un menor número de *Prevotellaceae*, y mayor abundancia de *Enterobacteriaceae* con respecto a los pacientes control sanos. Las bacterias pertenecientes a la familia *Prevotellaceae* están implicadas en la síntesis de mucina de la mucosa intestinal, por lo que una reducción en su número puede tener como consecuencia un aumento de la permeabilidad intestinal debido a este déficit en la producción de esta glucoproteína (Mulak y Bonaz, 2015). Además, en el estudio se asoció la mayor proporción de *Enterobacteriaceae* con pacientes que presentaban síntomas como inestabilidad postural y dificultad en la marcha, a diferencia de los que presentaban un temblor más dominante (Scheperjans et al., 2015). En otro ensayo clínico más reciente se identificaron ocho géneros que estarían asociados a la EP: *Parabacteroides*, *Akkermansia*, *Coprococcus*, *Bilophila*, *Collinsella*, *Methanobrevibacter*, *Eggerthella*, *Adlercreutzia* (Zhang et al., 2020). En este artículo se demostró que estos géneros estaban estrechamente relacionados con el proceso

inflamatorio intestinal. Así, el género *Parabacteroides* está muy asociado a la enfermedad inflamatoria intestinal mientras que el género *Akkermansia* es capaz de degradar la capa de mucina de la mucosa intestinal, lo que a su vez también conlleva un mayor proceso inflamatorio. Además, en este ensayo también se vio disminuida la población de la familia *Prevotellaceae*, lo que apoya lo anteriormente mencionado.

En otro estudio se encontraron diferencias significativas entre la microbiota intestinal de los pacientes control y los pacientes con EP. En este estudio se observó una disminución de bacterias del género *Blautia*, *Faecalibacterium* y *Ruminococcus*, y un aumento de la población de bacterias de los géneros *Escherichia-Shigella*, *Streptococcus*, *Proteus* y *Enterococcus* (Li et al., 2017). En este caso, las bacterias con una menor población estarían relacionadas con el metabolismo fermentativo de la celulosa, además de estar implicadas en la producción de ácidos grasos de cadena corta, por lo que en este estudio se concluye que su disminución estaría relacionada con el fomento de la inflamación intestinal, lo que produciría mayor riesgo de formación de depósitos de α -sinucleína en el tracto gastrointestinal. Por otro lado, las bacterias con una mayor población eran del tipo de patobiontes y, por ende, su incremento puede conllevar una inflamación que estaría causada por la producción de endotoxinas y neurotoxinas.

Además, en estudios recientes se ha mostrado que los pacientes con EP tienen una mayor prevalencia de sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SIBO, de sus siglas en inglés *small intestine bacterial overgrowth*) (Dănău et al., 2021). En este síndrome se produce un crecimiento anormal y excesivo de bacterias que colonizan el intestino delgado, pero que de manera habitual se encuentran en el intestino grueso. Esta sobrecolonización tiene como consecuencia síntomas que estarían asociados a la acumulación de gases producto del metabolismo bacteriano, tales como flatulencia, constipación, náuseas, etc. En relación con su implicación en la patología de la EP, este sobrecrecimiento puede alterar la integridad de la barrera intestinal y, por otro lado, los productos bacterianos, como el LPS, estarían implicados en procesos inflamatorios locales que pueden relacionarse con un mayor desarrollo de la enfermedad (Dănău et al., 2021).

4.3. Intervenciones en el microbioma para tratar enfermedades neurodegenerativas

La influencia que ejerce el microbioma sobre el metabolismo sugiere la posibilidad de establecer nuevos tratamientos a través de intervenciones sobre el mismo. Estas intervenciones se realizan principalmente mediante la administración de probióticos y prebióticos, cuyo efecto está

todavía por demostrar debido a que el resultado obtenido en muchos estudios no consigue establecer un resultado concluyente sobre su beneficio sobre la salud del individuo.

4.3.1. Probióticos

Los probióticos se definen como “microorganismos vivos que cuando son administrados en cantidades adecuadas confieren un beneficio sobre la salud del huésped” (Hill et al., 2014).

No todos los microorganismos son aceptados para el uso como probióticos, sino que tienen que seguir un proceso de selección y cumplir una serie de criterios de seguridad, funcionalidad y de utilidad tecnológica (Markowiak y Ślizewska, 2017). Los microorganismos más utilizados como probióticos pertenecen a los siguientes géneros: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Bacillus*, y *Saccharomyces*, siendo los primeros géneros bacterias y el último un género de levaduras (Markowiak y Ślizewska, 2017).

En la siguiente **Tabla 1** se enumeran las cepas de microorganismos más frecuentemente utilizados en productos probióticos.

Especies de <i>Lactobacillus</i>	Especies de <i>Bifidobacterium</i>	Otras bacterias ácido lácticas	Otros microorganismos
<i>L. acidophilus</i> ^{(a),*}			
<i>L. amylovorus</i> ^{(b),*}			
<i>L. casei</i> ^{(a),(b),*}	<i>B. adolescentis</i> ^(a)		<i>Bacillus clausii</i> ^{(a),*}
<i>L. gasseri</i> ^{(a),*}	<i>B. animalis</i> ^{(a),*}	<i>Enterococcus faecium</i> ^(a)	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917 ^(a)
<i>L. helveticus</i> ^{(a),*}	<i>B. bifidum</i> ^(a)	<i>Lactococcus lactis</i> ^{(b),*}	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>L. johnsonii</i> ^{(b),*}	<i>B. breve</i> ^(b)	<i>Streptococcus thermophilus</i> ^{(a),*}	<i>(boulardi)</i> ^{(a),*}
<i>L. pentosus</i> ^{(b),*}	<i>B. infantis</i> ^(a)		
<i>L. plantarum</i> ^{(b),*}	<i>B. longum</i> ^{(a),*}		
<i>L. reuteri</i> ^{(a),*}			
<i>L. rhamnosus</i> ^{(a),(b),*}			

Tabla 1. Microorganismos más usados como probióticos humanos en la clínica. Tabla adaptada del artículo *Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health* (Markowiak and Ślizewska, 2017).

^{a)} Mayormente utilizados como productos farmacéuticos; ^(b) mayormente utilizados como aditivos alimentarios; * Presunción cualificada de seguridad o QPS (de las siglas en inglés *Qualified Presumption of Safety*).

4.3.1.1. Mecanismo de acción

Se ha postulado que el efecto beneficioso que se produce por la toma de probióticos sigue diversos mecanismos, como pueden ser la inducción de la inmunomodulación, la protección contra el estrés oxidativo, la protección frente a patógenos, la alteración o modulación del microbioma y la mejora de la función barrera del epitelio intestinal. En la **Figura 6** se muestra un esquema representativo de los mecanismos por los cuales los probióticos pueden ejercer efectos beneficiosos sobre la salud de los individuos.

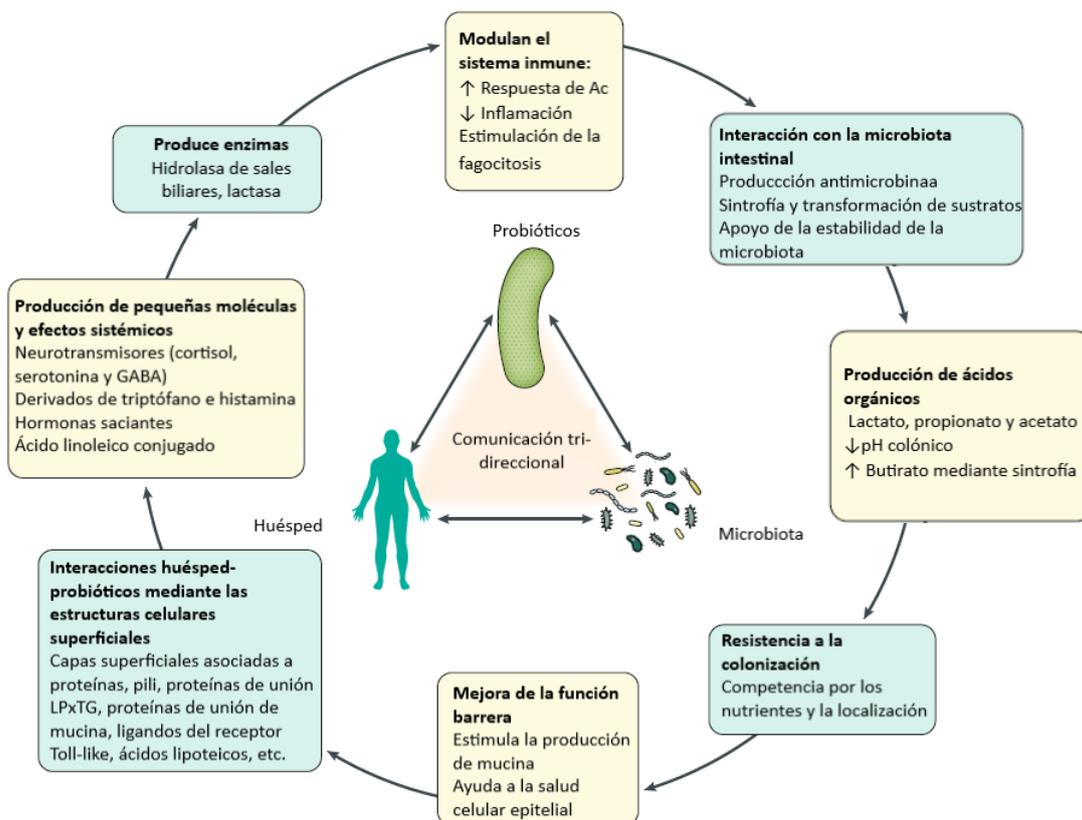


Figura 6. Efectos beneficiosos de los probióticos y mecanismos de interacción que establecen con el huésped y su microbiota. Los probióticos establecen una comunicación tri-direccional con el huésped y su microbiota. La administración de estos tiene consecuencias positivas como la modulación del Sistema inmune, la mejora de la resistencia a la colonización, la producción de metabolitos con efectos sistémicos (neurotransmisores, ácidos orgánicos, enzimas). **Abreviaturas.** Anticuerpos (Ac), ácido γ -aminobutírico (GABA). Figura adaptada del artículo *Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic* (Sanders et al., 2019).

Se ha sugerido que los probióticos ofrecen protección frente a patógenos. Estos se unen a las células epiteliales de manera que bloquean la capacidad de los microorganismos perjudiciales a adherirse e impiden su colonización (Suez et al., 2019) .

Además, se ha propuesto que tienen capacidad para mejorar la barrera intestinal, y esto puede estar mediado por un aumento de las proteínas de uniones estrechas de las células epiteliales y por la inducción de la secreción de moco (Suez et al., 2019). Otros estudios han sugerido que los probióticos ejercen efectos sobre el sistema inmune, actuando sobre la expresión de genes relacionales, e incluso de la actividad de vías inflamatorias (Suez et al., 2019).

4.3.2. Prebióticos

Los prebióticos se definen como “compuestos no digeribles que, a través de su metabolización por microorganismos en el intestino, modulan la composición y/o actividad de la microbiota intestinal, confiriendo así un efecto fisiológico beneficioso sobre el huésped” (Gibson et al., 2017). Sin embargo, se ha propuesto que esta definición sea sustituida por la siguiente: “sustratos utilizados selectivamente por los microorganismos del huésped que le confieren un beneficio sobre su salud” (Gibson et al., 2017). Esta nueva definición también incluye a los prebióticos que no sólo serían administrados por vía oral sino por cualquier otra vía, y además los nuevos sustratos que proporcionan también un efecto beneficioso en otras zonas que no sean el tracto gastrointestinal.

Asimismo, al igual que los probióticos, deben cumplir una serie de criterios como es la seguridad de uso y que esté demostrado la producción de un impacto positivo sobre la salud del huésped en ensayos clínicos controlados (Gibson et al., 2017). Por lo general, los prebióticos administrados por vía oral y que, por tanto, ejercen un efecto beneficioso sobre la microbiota intestinal tienen que satisfacer cinco requisitos. El primer criterio que debe cumplir es la resistencia a la digestión en el tracto gastrointestinal, para que así consigan llegar al colon que es donde ejercerían un potencial efecto beneficioso sobre la microbiota. El segundo criterio sería que los sustratos deben ser fermentados selectivamente por la microbiota intestinal, y que esta fermentación debe proporcionarle un beneficio al huésped. El último criterio que deben seguir sería que estos prebióticos deben poseer estabilidad e inalterabilidad para que puedan ser utilizados en el metabolismo bacteriano una vez dentro del organismo.

Los compuestos usados como prebióticos son normalmente carbohidratos, en los que destacan dos tipos: los fructanos de tipo inulina, y los galactooligosacáridos (GOS) (Wilson y Whelan,

2017). Los fructanos se componen de polímeros de fructosa unidos por enlaces β -1,2 con una α -glucosa terminal, y dentro de este tipo distinguimos a su vez dos dependiendo de su grado de polimerización (Wilson y Whelan, 2017). Los que están formados por cadenas de mayor longitud se denominan inulina, mientras que los que están compuestos por cadenas más cortas reciben el nombre de oligofructosa/fructooligosacáridos (FOS) (Wilson y Whelan, 2017). Por otro lado, los GOS están conformados por polímeros de galactosa con un monómero de glucosa terminal (Wilson y Whelan, 2017). En la **Tabla 2** se muestra un resumen de los prebióticos más utilizados, así como las bacterias de las que promueven el crecimiento ya que los usan como sustrato en su metabolismo.

Nutrición humana	
Prebióticos	Simbióticos
FOS	
GOS	
Inulina	Bacterias del género <i>Lactobacillus</i> + inulin
XOS	Bacterias del género <i>Lactobacillus</i> , <i>Streptococcus</i> y <i>Bifidobacterium</i> + FOS
Lactitol	Bacterias del género <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Enterococcus</i> + FOS
Lactosacarosa	Bacterias del género <i>Lactobacillus</i> and <i>Bifidobacterium</i> + oligofructose
Lactulosa	Bacterias del género <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i> + inulin
Olisacáridos de soja	
TOS	

Tabla 2. Prebióticos más comúnmente utilizados, y su combinación con probióticos formando simbióticos. Abreviaturas. Fructooligosacáridos (FOS); galactooligosacáridos (GOS); transgalactooligosacáridos (TOS); xylooligosacáridos (XOS). Tabla adaptada del artículo: *Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health* (Markowiak y Ślizewska, 2017).

Las plantas comestibles son una fuente de prebióticos, así como frutas, vegetales y cereales, ya que constituyen una fuente de hidratos de carbono, aunque también se pueden obtener mediante síntesis química, como podrían ser la lactulosa, los galactooligosacáridos, las ciclodextrinas, etc.

4.3.2.1. Mecanismos de acción

Sigue siendo difícil de concretar el mecanismo por el cual se produce un efecto beneficioso por la toma de prebióticos, y esto es debido a que en muchos casos no se puede determinar con

seguridad lo que está sucediendo realmente en la microbiota humana. Sin embargo, se ha sugerido que pueden actuar proporcionando una mayor defensa contra organismos patógenos, participando en la modulación del sistema inmune, mejorando la función intestinal, ejerciendo un efecto sobre la saciedad, etc. (Sanders et al., 2019).

En la **Figura 7** se muestra una representación del mecanismo de acción de los prebióticos y el efecto que producen en el organismo.

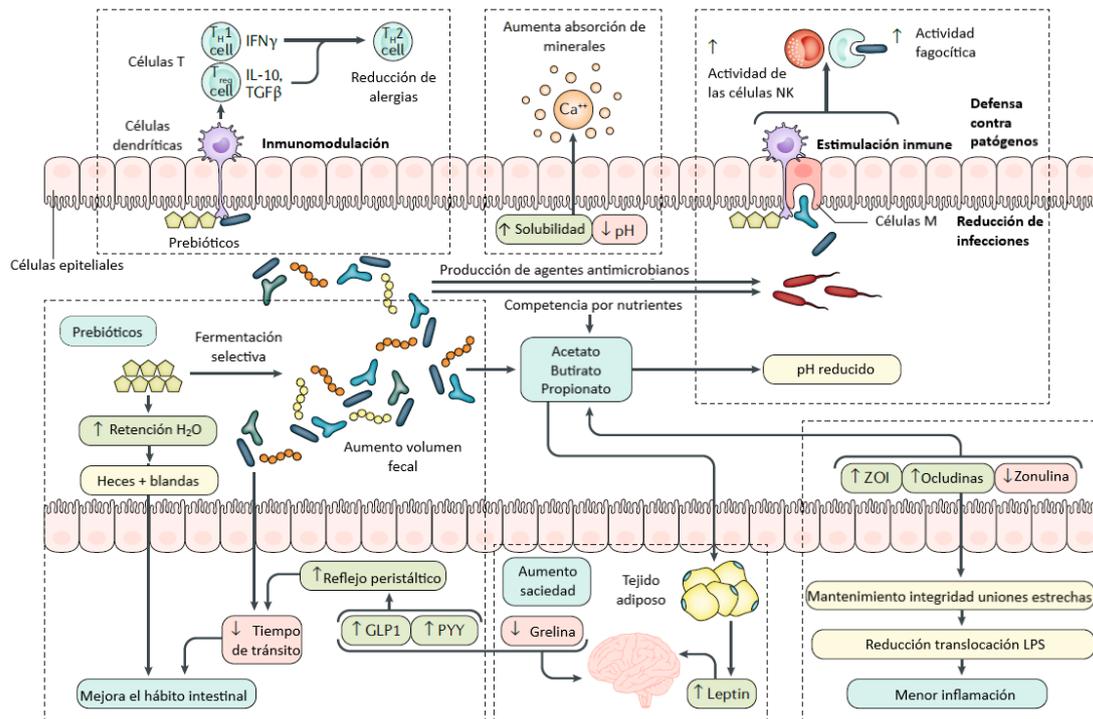


Figura 7. Mecanismos de acción y efectos beneficiosos de los prebióticos. Los prebióticos son selectivamente utilizados por especies específicas de bacterias de la microbiota intestinal, esto aumenta su crecimiento y capacidad funcional, lo que tiene un resultado positivo en la salud del individuo. **Abreviaturas.** Péptido similar a glucagón tipo 1 (GLP1, de las siglas en inglés glucagon like peptide1); M cell, microfold cell; células natural killer (NK); péptido YY (PYY); factor de crecimiento transformante β (TGF β , de las siglas en inglés transforming growth factor- β); células helper tipo 1 (TH1 cell); células helper tipo 2 (TH2 cell); células T reguladoras (Treg cell); zonulina (ZO1). Figura adaptada del artículo *Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic* (Sanders et al., 2019).

4.3.3. Simbióticos

A la asociación de probióticos y prebióticos se la define como simbiótico. Éste actúa de forma sinérgica de manera que esta combinación potencia los efectos de ambos por separado. El término se asocia a la agrupación de determinados prebióticos que favorecen a un determinado microorganismo probiótico (Markowiak y Ślizewska, 2017).

4.3.4. Probióticos de nueva generación y productos bioterapéuticos vivos

El actual desarrollo de nuevas y mejores técnicas de secuenciación del genoma permiten comenzar nuevas investigaciones encaminadas en la búsqueda de probióticos que sean específicos para ciertas patologías o determinadas necesidades de un paciente.

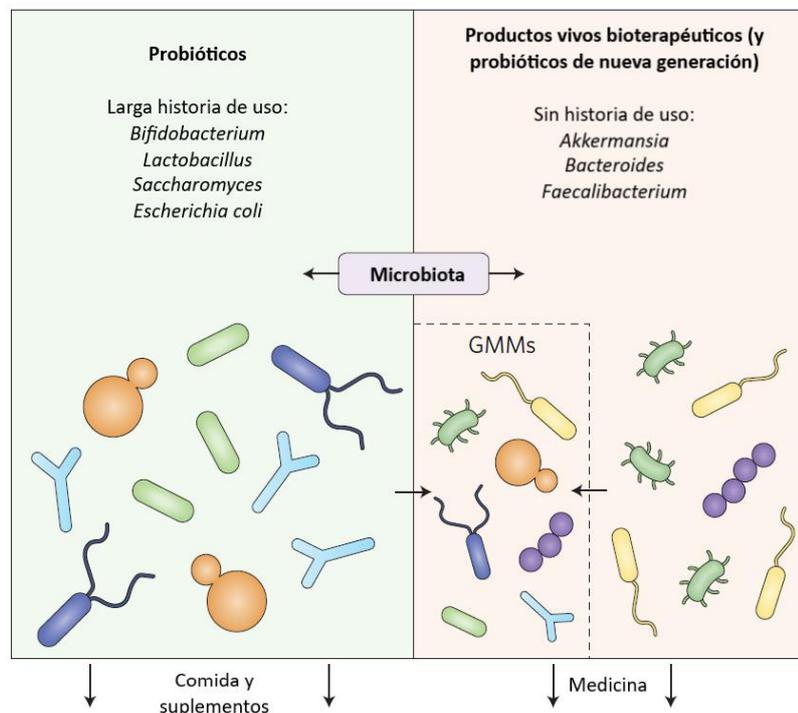


Figura 8. Representación esquemática de la diferencia entre los probióticos convencionales usados hasta la actualidad y los LBP. Los probióticos tienen una amplia historia de uso, y estos se han incluido en el mercado alimentario como suplementos. En la actualidad ha surgido un nuevo término, el LBP, que incluye bacterias que hasta ahora no han sido utilizadas como probióticos, pero que tienen potencial como medicamentos. **Abreviatura.** Microorganismos genéticamente modificados (GMMs, de las siglas en inglés *genetically modified microorganisms*). Figura adaptada del artículo *Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics* (O'Toole et al., 2017).

Así es como nace el término de probióticos de nueva generación. Estos no son más que aquellos microorganismos que tienen un potencial beneficio para la salud del huésped, aunque se encuentran todavía en investigación existen muchos candidatos terapéuticos prometedores (**Fig. 8;** (O'Toole et al., 2017)).

Los probióticos de nueva generación también se denominan productos bioterapéuticos vivos (LBP, de sus siglas en inglés *live biotherapeutic product*). Los LBP se definen como “productos biológicos que contienen organismos vivos, como bacterias, que son aplicables en el tratamiento, o cura de una enfermedad o condición del ser humano, y que no es una vacuna”. Otra definición de LBP es “producto medicinal que contiene microorganismos vivos (bacterias o levaduras) para uso humano” (Rouanet et al., 2020).

Hasta ahora el uso de los probióticos se encuadraba dentro de un ámbito alimentario, bien como suplementación o para la adición a ciertos productos de alimentación. Sin embargo, es con el surgimiento del término LBP cuando se relacionan con la medicina y se tratan como posibles medicamentos.

4.3.5. Psicobióticos y aplicación de los probióticos, prebióticos y simbióticos

El término psicobiótico incluye tanto a aquellos microorganismos que proporcionan un beneficio sobre el huésped como a los sustratos utilizados por microorganismos que conforman la microbiota del individuo, y que tienen una influencia sobre la relación que establece el cerebro y la microbiota (Sarkar et al., 2016). Esta nueva área de aplicación de los probióticos se encuentra en investigación ya que los estudios realizados hasta ahora no obtienen resultados concluyentes sobre su eficacia. Algunos estudios demostraron la eficacia que tienen los probióticos como inmunomoduladores y su capacidad antiinflamatoria, lo que nos llevaría a pensar que podrían ser usados como tratamiento para mejorar desórdenes neurodegenerativos, entre los que se incluyen la EA y la EP. A pesar de ello, las evidencias encontradas en dichas enfermedades son limitadas.

En un ensayo clínico de 2016 se demostró que la administración por 12 semanas de probióticos tenía efectos beneficiosos sobre la función cognitiva de los pacientes con EA, así como ciertos biomarcadores de estrés oxidativo, y en concreto disminuyeron la concentración en suero de malondialdehído y proteína C reactiva. A pesar de ello no se encontraron cambios en otros biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo. Se encontraron evidencias de mejora en marcadores de metabolismo insulínico y en los niveles de triglicéridos en los pacientes tratados

con probióticos. El ensayo concluye con unos resultados prometedores sobre la posibilidad del uso de los probióticos como un nuevo tratamiento en la EA, pero no resulta del todo concluyente (Akbari et al., 2016). A pesar de estos resultados positivos, en un estudio de 2018 no se encontraron evidencias que indicaran que el tratamiento de pacientes con EA con una formulación de probióticos influyera de manera positiva ni en las funciones cognitivas ni en los factores bioquímicos (Agahi et al., 2018).

En 2019 en un ensayo clínico controlado con 100 pacientes con deterioro cognitivo leve se administró como probiótico soja fermentada con *Lactobacillus plantarum* C29 (Hwang et al., 2019). Este trastorno afecta a la memoria, al lenguaje, a la atención y a otras habilidades cognitivas, y además puede ser uno de los primeros síntomas del posible desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. El *Lactobacillus plantarum* C29 es un probiótico con efecto antiinflamatorio que se obtiene del kimchi, un plato tradicional japonés hecho a base de vegetales fermentados. Su administración oral mejoró la función cognitiva de los pacientes que tomaron probióticos tanto en la memoria como en la atención, pero especialmente en esta última. Además, se obtuvieron resultados que sugerían una asociación significativa entre la mejora cognitiva y los cambios en los niveles de suero del factor neurológico derivado del cerebro (BDNF, de sus siglas en inglés *brain derived neurotrophic factor*) en el grupo tratado con probióticos. BDNF es un factor de crecimiento que pertenece a una familia de neurotrofinas, que está implicado en el desarrollo y plasticidad neuronal, por lo que es crucial para que los procesos cognitivos se desarrollen correctamente. Un estudio anterior en el que se usó como modelo ratones, la administración de probióticos (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus paracasei*) obtuvo como resultados una sobreexpresión de los niveles de BDNF en el hipocampo (Corpuz et al., 2018), lo que también avala este resultado. Estos resultados sugieren que los probióticos pueden prevenir el declive cognitivo mediante esta vía.

En 2020 un ensayo clínico no controlado con 13 pacientes con EA estudió el efecto de la suplementación con un probiótico de leche fermentada (Ton et al., 2020). En este estudio se utilizó leche pasteurizada con 4% de gránulos de kéfir que contenían *Acetobacter aceti*, *Acetobacter* sp., *Lactobacillus delbrueckii delbrueckii*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus fructivorans*, *Enterococcus faecium*, *Leuconostoc* spp., *Lactobacillus kefirianofaciens*, *Candida famata*, y *Candida krusei*. El kéfir es un producto lácteo líquido que se obtiene mediante la fermentación de leche con gránulos compuestos por varias especies de levaduras y bacterias. Su consumo se ha asociado a numerosos beneficios para la salud, como la reducción de los

niveles de inflamación, los niveles de colesterol, efecto anticancerígeno, mejora de la salud intestinal, etc. (Slattery et al., 2019). Los resultados del estudio fueron positivos, ya que tras la administración durante 3 meses de este simbiótico se vio una mejoría en todos los test cognitivos utilizados en el experimento (memoria, función del lenguaje, función espacio-visual, etc.). Además, se redujeron los niveles de citocinas proinflamatorias (TNF, IL-8), por lo que se redujo la inflamación sistémica. Paralelamente, los niveles de estrés oxidativo también decrecieron debido a una disminución de niveles de ROS séricos y una menor oxidación sistémica de proteínas.

En ese mismo año un estudio en el que se usaron ratones *App^{NL-N-F}* (ratones transgénicos que sobreexpresaban proteínas precursoras amiloideas) mostró resultados positivos tras la administración de ocho especies de bacterias ácido láctico productoras: *L. plantarum*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus*, *Lactobacillus paracasei*, *L. acidophilus*, *Bifidobacterium breve*, *B. longum*, *Bifidobacterium infantis*, y *Streptococcus salivarius subsp. Thermophilus* (Kaur et al., 2020). Los ratones usados como modelos manifestaban síntomas gastrointestinales, ya que presentaban permeabilidad e inflamación intestinal. La suplementación con probióticos mostró un efecto beneficioso ya que redujo la inflamación intestinal y mejoró la función barrera de la misma. Pero no se llegaron a resultados muy concluyentes debido a que otros biomarcadores de EA no fueron afectados por la administración de probióticos, ya que se mantuvieron inalteradas la alta concentración de citocinas proinflamatorias y la formación de placas A β .

Por otro lado, un estudio del año 2019 investigó la respuesta que se obtenía con la administración de probióticos en pacientes con EP (Tamtaji et al., 2019). Se trataba de un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado. El probiótico administrado contenía: *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus reuteri*, y *Lactobacillus fermentum*. Tras la administración por 12 semanas se vieron una serie de diferencias con respecto al grupo control. En primer lugar, mejoraron los niveles de estrés oxidativo, ya que disminuyó la concentración de proteína C reactiva, malondialdehído y se incrementaron los niveles de glutatión. Además, el grupo de 60 pacientes al que se le había administrado el probiótico disminuyó su puntuación en la escala de *Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, la cual se trata de una escala unificada de valoración de la EP.

Asimismo, se ha demostrado que la toma de probióticos junto con prebióticos en pacientes con EP mejora la constipación, que es un síntoma gastrointestinal muy asociado a la enfermedad

(Barichella et al., 2016). En un estudio, en el que se usó como modelo ratones, se examinó el efecto neuroprotector de los probióticos sobre las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y si estos podían mejorar la disfunción motora que se producía (Hsieh et al., 2020). En este estudio se obtuvieron resultados prometedores, ya que en los ratones tratados con probióticos se vieron mejoras en el deterioro motor del patrón de la marcha, en la función de equilibrio, y en la coordinación motora. Además, se demostraron efectos neuroprotectores sobre el grupo tratado. A pesar de ello, al ser un estudio realizado en ratones necesita mayor investigación para poder ser aplicado en sujetos humanos y poder afirmar con certeza los datos obtenidos.

El uso de prebióticos como tratamiento para enfermedades neurodegenerativas también se encuentra en investigación. En 2016, un estudio que utilizó como modelo ratones evaluó la capacidad de los oligosacáridos de quitosano (COS) sobre el déficit cognitivo (Jia et al., 2016). El quitosano o quitosano es un oligosacárido obtenido a partir del caparazón de ciertos crustáceos. En este estudio se obtuvieron resultados positivos sobre su papel neuroprotector gracias a su habilidad para inhibir el estrés oxidativo, ya que se mostró una disminución de marcadores de estrés oxidativo (malondialdehído, 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina), así como un incremento en los niveles de actividad de las enzimas glutatión peroxidasa y superóxido dismutasas, que son esenciales para disminuir el daño oxidativo. Además, COS también fue capaz de inhibir la respuesta inflamatoria debido a que se disminuyó la liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-1 y TNF).

Los resultados obtenidos en todos estos estudios muestran la posibilidad de que la administración de probióticos y prebióticos pueda tener un efecto neuroprotector, además de que puedan tener cierto efecto en el riesgo de aparición de enfermedades neurodegenerativas. A pesar de ello, los resultados no son concluyentes y esta hipótesis necesita de mayor investigación. Además, la metodología de este tipo de investigación necesita ser homogenizada para poder ser comparable. Es necesario la identificación de las especies más adecuadas para su uso como probióticos, así como la combinación más idónea de aquellas cepas más prometedoras. Otro parámetro importante de determinar es la pauta posológica, dosificación y el tiempo de tratamiento que se establece en el ensayo.

Probióticos y prebióticos en EA y EP			
Akbari et al., 2016	Pacientes con EA	Probiótico con especies de <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i>	Mejoría de la función cognitiva y de los biomarcadores oxidativos.
Agahi et al., 2018	Pacientes con EA	Probiótico con especies de <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i>	No se encontraron evidencias positivas
Hwang et al., 2019	Pacientes con deterioro cognitivo leve	Soja fermentada con <i>Lactobacillus plantarum C</i>	Mejoría de la función cognitiva y aumento de los niveles de BDNF
Corpuz et al., 2018	Ratones con EA	Probiótico con <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus paracasei</i>	Sobreexpresión de los niveles de BDNF en el hipocampo
Ton et al., 2020	Pacientes con EA	Probiótico de leche fermentada con gránulos de kéfir y especies de <i>Lactobacillus</i> , <i>Acetobacter</i> , etc.	Mejoría de la función cognitiva, y reducción de los niveles de citocinas proinflamatorias, y de estrés oxidativo
Kaur et al., 2020	Ratones <i>App^{NL-N-F}</i>	Probiótico con 8 especies de bacterias ácido láctico productoras	Reducción de la inflamación intestinal y mejoría de la función barrera. No se vieron afectados otros biomarcadores de EA.
Tamtaji et al., 2019.	Pacientes con EP	Probiótico con especies de <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i>	Mejoría de los niveles de estrés oxidativo y de la puntuación en la escala de <i>Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
Barichella et al., 2016	Pacientes con EP	Asociación de probióticos y prebióticos	Mejoría de los síntomas gastrointestinales de la enfermedad
Hsieh et al., 2020.	Ratones transgénicos MitoPark con EP	Probióticos con especies de <i>Bifidobacterium</i> y <i>Lactobacillus</i> .	Efecto neuroprotector y mejoría de la función motora
Jia et al., 2016	Ratas A β ₁₋₄₂	Prebióticos (COS)	Disminución de los niveles de estrés oxidativo y de la respuesta inflamatoria

Tabla 3. Resumen de los resultados obtenidos en la búsqueda de datos sobre los beneficios y efectos positivos del uso de probióticos y prebióticos en la terapéutica de enfermedades neurodegenerativas

5. Conclusiones

La microbiota juega un papel principal en el mantenimiento de la salud y es capaz de influir en muchos aspectos de ella. Por lo tanto, puede afectar al bienestar del individuo y estar relacionada con la aparición de enfermedades. Las evidencias encontradas indican que la microbiota intestinal puede establecer una comunicación bidireccional con el SNC, por lo que avalan su posible implicación en la patogénesis de enfermedades neurológicas.

Los cambios de la microbiota encontrados en pacientes con EP y EA indican una posible relación entre ambos. La disbiosis tiene como consecuencia un aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal, que resulta en una situación de inflamación sistémica. Por su parte, la neuroinflamación ejerce un rol muy importante en la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas como la EA y la EP. Además, las bacterias producen proteínas amiloideas similares a las implicadas en la patogénesis de estas enfermedades. El sistema inmune es capaz de reconocerlas y se ve condicionado por ellas, de manera que responde de forma exagerada ante las proteínas amiloideas humanas. Las proteínas amiloideas pueden actuar como priones y son capaces de producir agregación o mal plegamiento de otras proteínas humanas implicadas en la patología de la EA o la EP, pudiendo así propagar la enfermedad de un punto a otro.

Las evidencias que se han hallado en los ensayos sobre la administración de probióticos y prebióticos para el tratamiento de estas enfermedades es prometedora pero no concluyente. Se han encontrado resultados contradictorios o no suficientemente robustos para poder afirmar su eficacia, por lo que se requiere de mayor investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agahi A, Hamidi GA, Daneshvar R, Hamdieh M, Soheili M, Alinaghypour A, et al. Does Severity of Alzheimer's Disease Contribute to Its Responsiveness to Modifying Gut Microbiota? A Double Blind Clinical Trial. *Front Neurol* 2018; 9: 662.
2. Akbari E, Asemi Z, Daneshvar Kakhaki R, Bahmani F, Kouchaki E, Tamtaji OR, et al. Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. *Front Aging Neurosci* 2016; 8: 256.
3. Angelucci F, Cechova K, Amlerova J, Hort J. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* 2019; 16(1): 108.
4. Barichella M, Pacchetti C, Bolliri C, Cassani E, Iorio L, Pusani C, et al. Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease. *Neurology* 2016; 87(12): 1274–80.
5. Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front Neurosci* 2018; 12: 49.
6. Bostanciklioğlu M. The role of gut microbiota in pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Appl Microbiol* 2019; 127(4): 954–67.
7. Cong J, Zhang X. How human microbiome talks to health and disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018;37(9): 1595–601.
8. Corpuz HM, Ichikawa S, Arimura M, Mihara T, Kumagai T, Mitani T, et al. Long-Term Diet Supplementation with *Lactobacillus paracasei* K71 Prevents Age-Related Cognitive Decline in Senescence-Accelerated Mouse Prone 8. *Nutrients* 2018; 10(6): 762.
9. Cryan JF, O'riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu K v., Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev* 2019; 99(4): 1877–2013.
10. Dănău A, Dumitrescu L, Lefter A, Tulbă D, Popescu BO. Small intestinal bacterial overgrowth as potential therapeutic target in parkinson's disease. *Int J Mol Sci* 2021; 22(21): 11663.

11. Erkkinen MG, Kim MO, Geschwind MD. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2018; 10(4): a033118.
12. Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci* 2015; 18(7): 965–77.
13. Fang P, Kazmi SA, Jameson KG, Hsiao EY. The Microbiome as a Modifier of Neurodegenerative Disease Risk. *Cell Host Microbe* 2020; 28(2): 201–22.
14. Fasano A, Visanji NP, Liu LWC, Lang AE, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson’s disease. *Lancet Neurol* 2015; 14(6): 625–39.
15. Friedland RP. Mechanisms of Molecular Mimicry Involving the Microbiota in Neurodegeneration. *J Alzheimers Dis* 2015; 45(2): 349–62.
16. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14(8): 491–502.
17. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11(8): 506–14.
18. Hsieh T-H, Kuo C-W, Hsieh K-H, Shieh M-J, Peng C-W, Chen Y-C, et al. Probiotics Alleviate the Progressive Deterioration of Motor Functions in a Mouse Model of Parkinson’s Disease. *Brain Sci* 2020; 10(4): 206.
19. Hwang YH, Park S, Paik JW, Chae SW, Kim DH, Jeong DG, et al. Efficacy and Safety of *Lactobacillus Plantarum* C29-Fermented Soybean (DW2009) in Individuals with Mild Cognitive Impairment: A 12-Week, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Nutrients* 2019; 11(2): 305.

20. Jia S, Lu Z, Gao Z, An J, Wu X, Li X, et al. Chitosan oligosaccharides alleviate cognitive deficits in an amyloid- β 1–42-induced rat model of Alzheimer’s disease. *Int J Biol Macromol* 2016; 83: 416–25.
21. Jiang C, Li G, Huang P, Liu Z, Zhao B. The Gut Microbiota and Alzheimer’s Disease. *J Alzheimers Dis* 2017; 58(1): 1–15.
22. Kaur H, Nagamoto-Combs K, Golovko S, Golovko MY, Klug MG, Combs CK. Probiotics ameliorate intestinal pathophysiology in a mouse model of Alzheimer’s disease. *Neurobiol Aging* 2020; 92: 114–34.
23. Kowalski K, Mulak A. Brain-Gut-Microbiota Axis in Alzheimer’s Disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2019; 25: 48–60.
24. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaïss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol* 2017; 17(4): 219–32.
25. Li W, Wu X, Hu X, Wang T, Liang S, Duan Y, et al. Structural changes of gut microbiota in Parkinson’s disease and its correlation with clinical features. *Sci China Life Sci* 2017; 60(11): 1223–33.
26. Liu S, Gao J, Zhu M, Liu K, Zhang HL. Gut Microbiota and Dysbiosis in Alzheimer’s Disease: Implications for Pathogenesis and Treatment. *Mol Neurobiol* 2020; 57(12): 5026–43.
27. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med* 2016; 8(1): 51.
28. Luca M, Mauro Maurizio di, Mauro Marco di, Luca A. Gut microbiota in Alzheimer’s disease, depression, and type 2 diabetes mellitus: The role of oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev* 2019; 2019: 4730539.
29. Lynch S v., Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med* 2016; 375(24): 2369–79.
30. Marchesi JR, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome* 2015; 3: 31.
31. Markowiak P, Ślizewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients* 2017; 9(9): 1021.

32. Mehra S, Sahay S, Maji SK. α -Synuclein misfolding and aggregation: Implications in Parkinson's disease pathogenesis. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom* 2019; 1867(10): 890–908.
33. Mulak A, Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21(37): 10609–20.
34. van Olst L, Roks SJM, Kamermans A, Verhaar BJH, van der Geest AM, Muller M, et al. Contribution of Gut Microbiota to Immunological Changes in Alzheimer's Disease. *Front Immunol* 2021; 12: 683068.
35. O'Toole PW, Marchesi JR, Hill C. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nat Microbiol* 2017; 2: 17057.
36. Perry VH, Holmes C. Microglial priming in neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol* 2014; 10(4): 217–24.
37. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17013.
38. Quigley EMM. Microbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerative Diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017; 17(12): 94.
39. Rouanet A, Bolca S, Bru A, Claes I, Cvejic H, Girgis H, et al. Live Biotherapeutic Products, A Road Map for Safety Assessment. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 237.
40. Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, Gibson GR, Rastall RA. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16(10): 605–16.
41. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PWJ. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria–Gut–Brain Signals. *Trends Neurosci* 2016; 39(11): 763–81.
42. Scheperjans F, Aho V, Pereira PAB, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord* 2015; 30(3): 350–8.
43. Slattery C, Cotter PD, W. O'Toole P. Analysis of Health Benefits Conferred by *Lactobacillus* Species from Kefir. *Nutrients* 2019; 11(6): 1252.

44. Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med* 2019; 25(5): 716–29.
45. Tamtaji OR, Taghizadeh M, Daneshvar Kakhaki R, Kouchaki E, Bahmani F, Borzabadi S, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 2019; 38(3): 1031–35.
46. Ton AMM, Campagnaro BP, Alves GA, Aires R, Côco LZ, Arpini CM, et al. Oxidative Stress and Dementia in Alzheimer's Patients: Effects of Synbiotic Supplementation. *Oxid Med Cell Longev* 2020; 2020: 2638703.
47. Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, Harding SJ, Merluzzi AP, Johnson SC, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep* 2017; 7(1): 13537.
48. Weiss GA, Henet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci* 2017; 74(16): 2959–77.
49. Westfall S, Lomis N, Kahouli I, Dia SY, Singh SP, Prakash S. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cell Mol Life Sci* 2017; 74(20): 3769–87.
50. Wilson B, Whelan K. Prebiotic inulin-type fructans and galacto-oligosaccharides: definition, specificity, function, and application in gastrointestinal disorders. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32 Suppl 1: 64–8.
51. Zhan X, Stamova B, Jin L-W, DeCarli C, Phinney B, Sharp FR. Gram-negative bacterial molecules associate with Alzheimer disease pathology. *Neurology* 2016; 87(22): 2324–32.
52. Zhang F, Yue L, Fang X, Wang G, Li C, Sun X, et al. Altered gut microbiota in Parkinson's disease patients/healthy spouses and its association with clinical features. *Parkinsonism Relat Disord* 2020; 81: 84–8.