



**FACULTAD DE BIOLOGÍA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**TRABAJO FIN DE GRADO
PAPEL DE LA MICROBIOTA
INTESTINAL EN EL ALZHEIMER**

Autora: Lucía Martínez Vilches

ÍNDICE

Resumen.....	2
1. Introducción.....	2
1.1 Enfermedad del Alzheimer.....	2
1.1.1 Etiopatogenia de la EA.....	3
1.1.2 Tratamiento actual.....	8
1.2 Microbiota intestinal.....	8
1.3 Eje microbiota-intestino-cerebro.....	9
2. Microbiota intestinal y cerebro.....	10
2.1 Papel de la microbiota intestinal.....	10
2.2 Composición de la microbiota en pacientes con EA.....	16
2.3 Transferencia de microbiota saludable en modelo animal con EA.....	18
2.4 Modulación probiótica en la enfermedad de Alzheimer.....	21
2.4.1 Perspectiva de futuro.....	23
3. Conclusiones.....	25
4. Bibliografía.....	25

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por la pérdida progresiva de funciones cognitivas debido a la formación de placas β -amiloides y ovillos neurofibrilares. A pesar de afectar a una gran cantidad de la población mundial, aún no se ha podido desarrollar ninguna técnica o tratamiento que ralentice su progreso. Este trabajo se centra en el papel de la microbiota en el desarrollo de esta enfermedad y la eficacia del tratamiento con probióticos. Actualmente se sabe que la microbiota intestinal tiene un papel fundamental en el eje microbiota-intestino-cerebro, el cual permite la comunicación bidireccional entre los dos últimos órganos mediante señales neuronales, endocrinas e inmunitarias. Por tanto, una disbiosis en el microbioma intestinal provoca un aumento de la permeabilidad del intestino, conduciendo a una respuesta inflamatoria que promueve la neurodegeneración característica de la EA. Además, la microbiota va a estar influenciada por otros factores como el envejecimiento, que produce fallos en los sistemas fisiológicos. Se evaluará el efecto de los probióticos sobre pacientes con EA y ancianos con deterioro cognitivo leve para determinar si se pueden considerar una nueva opción terapéutica para la EA.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Enfermedad del Alzheimer

La enfermedad del Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo crónico caracterizado por la pérdida progresiva de capacidades intelectuales que incluyen la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y el juicio propio. La alteración de estas habilidades cognitivas, van acompañadas de trastornos funcionales, psicológicos y del comportamiento que impiden que la persona pueda realizar actividades cotidianas, provocando un estado de dependencia creciente que llega a ser total (Van Giau et al., 2018; Folch et al., 2018). Además, esta enfermedad constituye la causa más común de demencia entre la población mundial de más de 65 años (Gaugler et al., 2016).

Cada año se diagnostican 40.000 nuevos casos de EA en España (Villarejo et al., 2021) sin embargo, es una patología infradiagnosticada debido a que sus síntomas son difíciles de distinguir de los olvidos cotidianos y son similares a los causados por otros trastornos

como depresión o delirio, entre otros. De hecho, se estima que entre el 30-40% de los casos están sin diagnosticar (Gaugler et al., 2016). La EA también supone una gran carga socioeconómica, por lo que se considera un problema importante de salud pública y se convierte en una enfermedad prioritaria para la investigación médica (Villarejo et al., 2021).

A pesar de los grandes avances científicos y clínicos de los últimos años, los tratamientos actualmente disponibles para la EA están enfocados en mejorar la calidad de vida del paciente, pero aún no existe tratamiento capaz de detener o frenar la rápida progresión de la enfermedad. Por este motivo, es importante buscar nuevas estrategias terapéuticas que detengan el transcurso de la enfermedad y, para ello, será necesario detectar la enfermedad de forma precoz, antes de que se desarrollen los síntomas (Folch et al., 2018). Los investigadores creen que el diagnóstico temprano de la enfermedad es clave para prevenirla, frenarla y retrasarla (Gaugler et al., 2016), esto es un reto para ellos y, para hacerlo posible, deben conocer mejor la etiología de la enfermedad y cuáles son los factores que ayudan a su desarrollo, como pueden ser el ambiente y el estilo de vida; así, un estilo de vida saludable podría reducir hasta un 40% de los casos de Alzheimer. Además, el impacto económico de la demencia es enorme ya que, el 80% de los enfermos son cuidados por sus familias, que asumen el 87% del coste total, lo que supone una sobrecarga y una disminución de la calidad de vida de los cuidadores (Villarejo et al., 2021; Folch et al., 2018).

1.1.1 Etiopatogenia de la EA

La enfermedad del Alzheimer se puede desarrollar como resultado de una combinación de dos tipos de factores: los modificables (ambiente, estilo de vida...) y no modificables (edad, sexo y genética) (Knopman et al., 2021). Actualmente, hay varias hipótesis científicas que indican que la EA es causada por dos características neuropatológicas principales: el depósito de placas extracelulares debido a la acumulación de fibrillas de beta amiloide ($A\beta$) y los ovillos neurofibrilares formados por la proteína tau hiperfosforilada (NFT), en diferentes áreas del cerebro como son el hipocampo y la corteza cerebral entre otras (Dhami et al., 2023).

- *Hipótesis del β -amiloide*

Según esta hipótesis, la proteína precursora de amiloide (proteína transmembrana, APP) es degradada por unas proteasas denominadas secretasas, esta degradación puede darse a través de la vía no amiloidogénica (secretasa α y γ) o la vía amiloidogénica (secretasa β y γ). En una situación fisiológica, la APP es catabolizada por la α -secretasa produciendo sAPP α ; sin embargo, en una situación patológica, la APP se metaboliza por la vía amiloidogénica (β -secretasa) dando lugar a sAPP β y A β 40/A β 42 (**Figura 1**) (Dhami et al., 2023), siendo este último más neurotóxico debido a que presenta mayor facilidad para agregarse, por lo que se oligomeriza y forma placas seniles a nivel cerebral, ejerciendo así su efecto tóxico sobre las sinapsis neuronales (Armstrong, 2014).

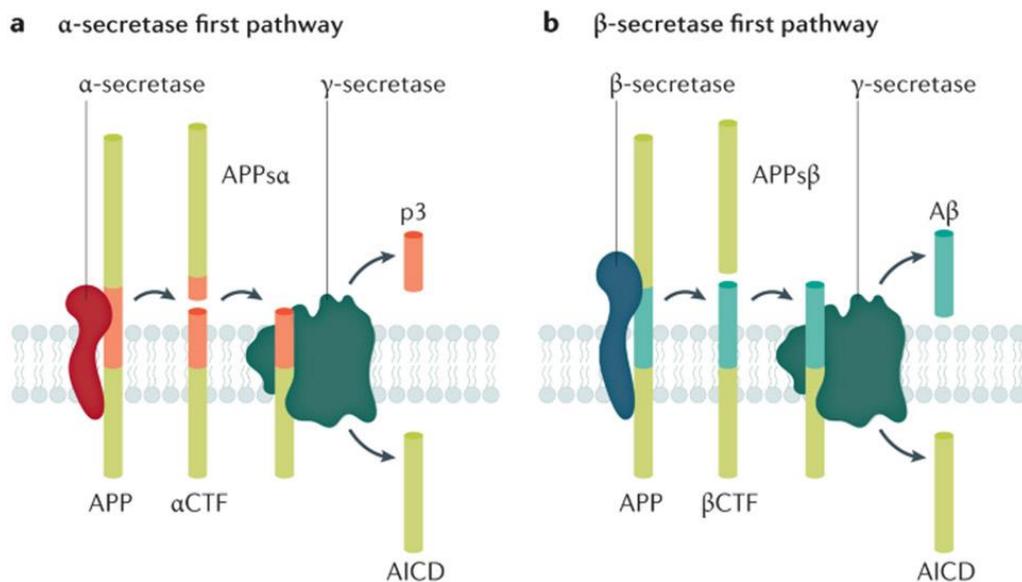


Figura 1. Vías de escisión de APP: no amiloidogénica (panel izquierdo, a) y la amiloidogénica (panel derecho, b) (Knopman et al., 2021).

- *Hipótesis de la proteína Tau*

La proteína tau tiene como función estabilizar el citoesqueleto de las células mediante procesos reversibles de fosforilación y desfosforilación. Si la proteína tau no se desfosforila lo suficiente, no se une correctamente a los microtúbulos y forma filamentos que se agrupan dando lugar a los ovillos neurofibrilares (**Figura 2**). Esta fosforilación excesiva provoca alteraciones sinápticas, activación de la microglía y astrocitos, y pérdida neuronal progresiva asociada con deficiencias de neurotransmisores y fallos cognitivos (Agis-Torres et al., 2014).

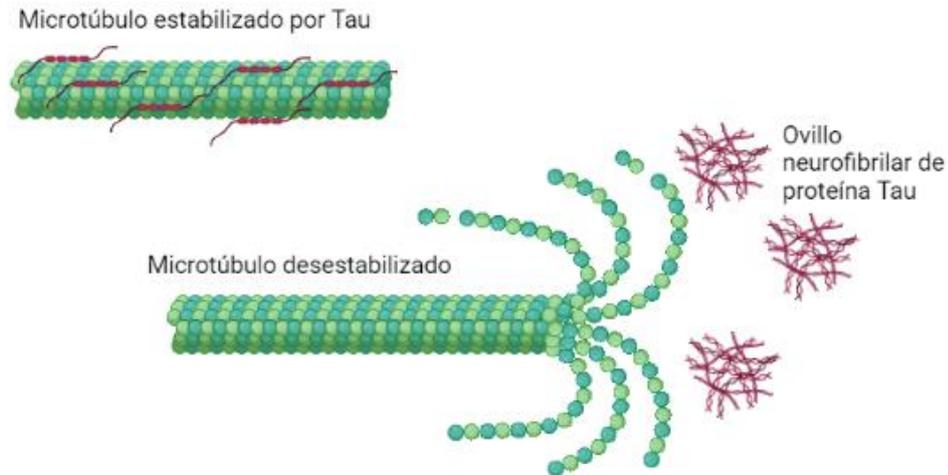


Figura 2. Formación de ovillos neurofibrilares de la proteína tau. Elaboración propia mediante BioRender

- *Hipótesis colinérgica*

En personas con EA se ha observado un deterioro funcional de las neuronas colinérgicas en el septum (que proyecta al hipocampo) y en el núcleo basal de Meynert (proyecta a la corteza cerebral y la amígdala), por lo que disminuye la cantidad de acetilcolina y la transferencia colinérgica hacia el hipocampo y las regiones corticales mencionadas, lo que se traduce en disfunciones en la memoria y el aprendizaje (Orta-Salazar et al., 2014). Además, se ha descubierto que una reducción de la enzima encargada de la síntesis de acetilcolina (colina acetiltransferasa, ChAT) se correlaciona con el grado de demencia (Agis-Torres et al., 2014). Como se detallará a continuación, algunos de los fármacos usados actualmente para el tratamiento de la EA actúan aumentando la transmisión colinérgica (Folch et al., 2018).

- *Hipótesis glutamatérgica*

La transmisión glutamatérgica a través del receptor N -metil- D - aspartato (NMDA) es imprescindible para la plasticidad sináptica y la supervivencia neuronal. Sin embargo, una actividad excesiva de este receptor provoca excitotoxicidad y promueve la muerte celular, lo que conlleva a la neurodegeneración que tiene lugar en la EA (Liu et al., 2019).

El receptor NMDA es un canal iónico formado por distintas subunidades. En una situación normal, el receptor está bloqueado por Mg^{2+} , por ello, su apertura requiere de la coincidencia entre una liberación de glutamato presináptico y una fuerte despolarización de la membrana postsináptica, solo así se podrá aliviar el bloqueo de Mg^{2+} del canal. Tras la apertura del canal, aumenta la concentración de Ca^{2+} intracelular y se transmite la señal, produciéndose el proceso de aprendizaje. Sin embargo, en los pacientes con Alzheimer, hay acumulación de placas de β -amiloide que van a actuar como glutamato, provocando una activación crónica de los receptores NMDA; el $A\beta$ se une al receptor eliminando el Mg^{2+} , por lo que no serán necesarias varias sinapsis para abrir el canal. Mientras haya glutamato, el canal estará abierto e impedirá el proceso de aprendizaje y la memoria, es decir, la activación crónica del receptor NMDA provoca daños cognitivos y pérdida de memoria. Además, la continua entrada de Ca^{2+} es neurotóxica para las neuronas, provocando la muerte de estas (**Figura 3**) (Liu et al., 2019).

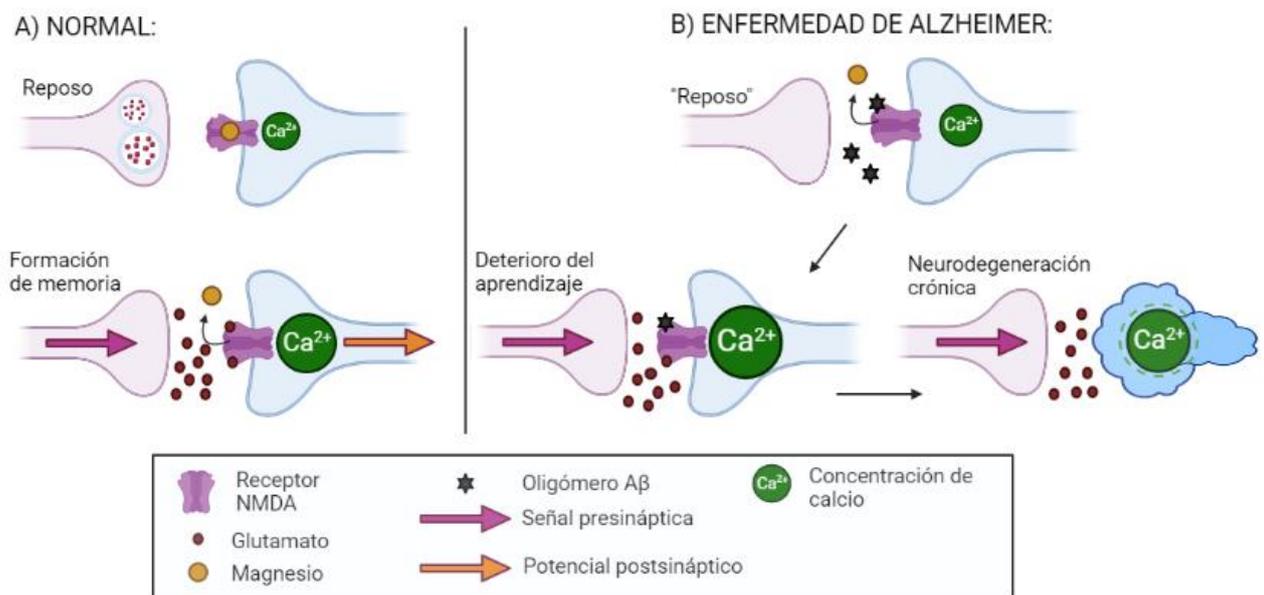


Figura 3. Activación crónica de los receptores NMDA por los péptidos $A\beta$ provocando daños cognitivos y pérdida de memoria. Elaboración propia mediante BioRender

- *Acúmulo de astrocitos y microglía reactiva*

La microglía tiene función inmune de manera que, cuando detecta algo extraño, acude para eliminarlo; así, cuando detecta los agregados de $A\beta$, intenta eliminarlos. Aunque la acumulación de $A\beta$ en pacientes con EA es tan grande que escapa de las capacidades de la microglía.

Sin embargo, la actuación de la microglía supone un efecto nocivo para la célula ya que va a producir moléculas con función proinflamatoria y citotóxica que generan aún más daño en las neuronas. Por tanto, el acúmulo de microglía en el cerebro de pacientes con EA es contraproducente, ya que puede favorecer la progresión de la enfermedad.

Además, los astrocitos y la microglía activada producen la apolipoproteína E (ApoE), proteína codificada por el gen *APOE*; aquellas personas que tengan el alelo *APOE* $\epsilon 4$ tienen mayor riesgo de sufrir EA. Existen varios mecanismos por los que la ApoE puede influir en el riesgo de la EA, uno de los cuales se detalla a continuación: las 3 isoformas de ApoE (ApoE2, ApoE3 y ApoE4) modulan la eliminación y producción de A β en distintos grados, siendo la ApoE4 la que tiene mayor efecto sobre la desaceleración de la eliminación (**Figura 4**). Como consecuencia, ser portador del alelo *APOE* $\epsilon 4$ puede provocar una acumulación temprana de A β (Knopman et al., 2021).

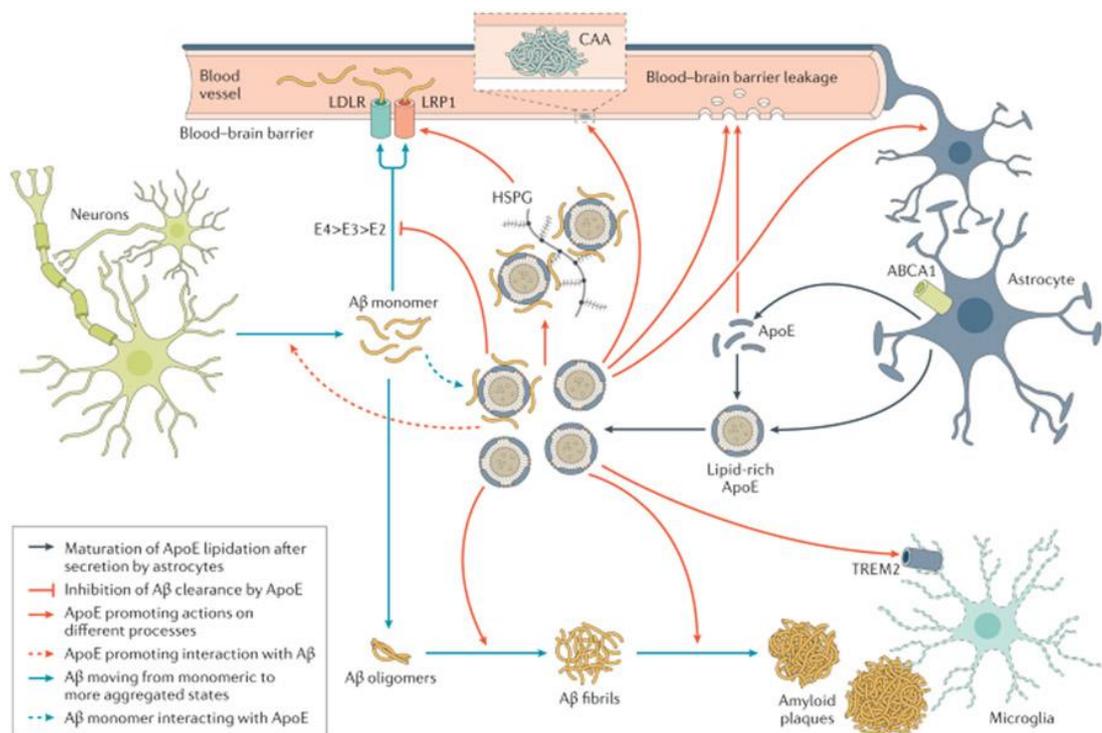


Figura 4. Interacción de ApoE y A β : el A β se agrega formando placas, sobre esta aglomeración, tiene gran efecto la ApoE, que va a sufrir lipídación y va a formar complejos con monómeros de A β . Además, la ApoE puede influir en las propiedades fagocíticas de la microglía, participando en la eliminación de placas de A β (Knopman et al., 2021).

1.1.2 Tratamiento actual de la EA

Actualmente, los fármacos utilizados para el tratamiento de la EA se pueden clasificar en 2 grupos: los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEI) y los antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato o NMDA (receptor del glutamato) (Mendiola-Precoma et al., 2016).

Los AChEI actualmente aprobados son la rivastigmina, el donepezil y la galantamina, y su función es aumentar los niveles de acetilcolina inhibiendo a la enzima encargada de degradar este neurotransmisor, la acetilcolinesterasa (Mendiola-Precoma et al., 2016). De esta forma se incrementa la capacidad cognitiva del paciente (Folch et al., 2018).

Por otro lado, como antagonista del receptor NMDA, se usa la memantina cuya función es bloquear la excitotoxicidad producida por el glutamato. Además, también puede proteger a las neuronas atenuando la fosforilación de tau (Mendiola-Precoma et al., 2016).

El problema es que estos tratamientos solo proporcionan un alivio asintomático ya que no pueden curar la enfermedad, además, su eficacia disminuye con el tiempo (Folch et al., 2018). Sin embargo, en 2021, la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) aprobó un fármaco perteneciente a la familia de los anticuerpos monoclonales con el fin de curar la enfermedad. Este medicamento se denomina aducanumab y su función consiste en eliminar las placas de A β . Se han llevado a cabo ensayos clínicos en pacientes con EA de etapa temprana y se ha comprobado que tiene gran utilidad en ellos, aun así, su eficacia sigue en duda por lo que es necesario realizar más estudios y describir los requisitos previos a su dosificación (Cummings et al., 2021).

1.2 Microbiota intestinal

La microbiota es un conjunto de microorganismos que conviven en simbiosis en distintas partes del organismo humano, principalmente en el tracto digestivo. Se calcula que el número total de microorganismos que componen la microbiota es de 10×10^{14} , lo que supone una cantidad diez veces mayor que el número total de nuestras células (Gómez Eguílaz et al., 2019). Las bacterias del intestino se han clasificado en distintas especies entre las que se pueden destacar: *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* y *Bacteroidetes* (Dhami, et al., 2023).

En cuanto a la composición de la microbiota, se sabe que no es estática y debe adaptarse al lugar donde reside y a las funciones que lleva a cabo; además, esta composición varía

a lo largo de la vida de los individuos, viéndose afectada por la edad, el estilo de vida o el consumo de antibióticos, entre otros factores. De esta forma, durante los primeros años de vida, en función del tipo de parto o de lactancia, la microbiota se verá afectada, predominando el filo *Actinobacteria*, el cual será sustituido en la edad adulta por los filos *Bacteroides* y *Firmicutes*, gracias a la intervención de diversos factores (Gómez Eguílaz et al., 2019).

Actualmente, la microbiota tiene distintas funciones, algunas de ellas son vitales, aunque aún hay muchos aspectos que se desconocen acerca de su funcionamiento. Su importancia reside en el papel crucial que desempeña en el sistema inmunitario, metabólico y hormonal, así como en la relación existente entre intestino y cerebro, lo que se conoce como eje microbiota-intestino-cerebro (Gómez Eguílaz et al., 2019).

1.3 Eje microbiota-intestino-cerebro

Este eje consiste en una comunicación bidireccional entre el sistema nervioso central (SNC) y el entérico que vincula tanto a los centros emocionales y cognitivos del cerebro como a las funciones intestinales periféricas. Se dice que es bidireccional debido a que hay señalización desde la microbiota intestinal hasta el cerebro y del cerebro a la microbiota mediante enlaces neuronales, endocrinos, inmunes y humorales (Carabotti et al., 2015). Para entender la comunicación entre el sistema nervioso y la microbiota intestinal, hay que conocer el estado de equilibrio de esta última, de manera que, cuando este balance se pierde, las bacterias beneficiosas no pueden controlar a las patógenas, entrando en un estado de desequilibrio o disbiosis que puede generar un aumento de la permeabilidad intestinal que, a su vez, provoca una respuesta inflamatoria a causa de la translocación de bacterias de la microbiota al torrente sanguíneo (Jimenez-Badilla et al., 2021).

Esta conexión entre intestino y cerebro se establece gracias a diversas vías de comunicación: 1) el nervio vago, es una de las principales (transmite información desde la microbiota hasta el cerebro), 2) el sistema endocrino, que produce neurotransmisores o metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta y 3) el sistema inmune que libera citoquinas que actúan sobre el sistema nervioso central (Gómez Eguílaz et al., 2019).

Además, mediante estudios recientes llevados a cabo en modelos de ratones transgénicos con EA, se ha demostrado que el depósito de amiloide cerebral se puede ver afectado por la manipulación de la microbiota intestinal (Vogt et al., 2017). Tanto estos depósitos de A β como los microorganismos y sus productos (como los lipopolisacáridos o LPS), se infiltran a nivel cerebral convirtiéndose en un factor de iniciación de la neuroinflamación y los cambios neurodegenerativos observados en la EA (Sochocka et al., 2019).

2. MICROBIOTA INTESTINAL Y CEREBRO

2.1 Papel de la microbiota intestinal

Como ya se ha comentado, la microbiota tiene un papel muy importante sobre la salud de las personas, además, puede descomponer nutrientes para que, posteriormente, puedan ser metabolizados por las células huésped; algunos de estos productos intervienen en la función neuronal (Van Giau et al., 2018), y son capaces de alcanzar el torrente sanguíneo y modular el sistema inmunológico hacia un ambiente más inflamatorio o más tolerogénico (Castillo-Álvarez et al., 2022). Las bacterias intestinales se comunican entre sí mediante la producción de metabolitos que son captados por las células huésped (Dhami et al., 2023); también producen aminoácidos como el ácido gamma-aminobutírico (GABA) o el triptófano, y monoaminas (serotonina, dopamina e histamina) que funcionan en el cerebro como neurotransmisores o precursores de los mismos (Van Giau et al., 2018).

Por tanto, para entender cómo influye la microbiota intestinal en la patogenia del Alzheimer, es necesario conocer las distintas vías sobre las que actúa y evaluar cómo su disbiosis da lugar al deterioro cognitivo característico de la EA. Las vías que constituyen el eje microbiota-intestino-cerebro son: mecanismos neuronales, endocrinos e inmunitarios.

- Mecanismos neuronales

El cerebro y el intestino están conectados, de forma neural, principalmente por el sistema nervioso entérico (SNE), una división del sistema nervioso autónomo que se encarga de controlar la motilidad, secreción de mucosa y flujo sanguíneo del tracto gastrointestinal (Gómez Eguílaz et al., 2019). La microbiota puede influir en la

actividad del SNE mediante la producción de moléculas que actúan como neurotransmisores locales como, GABA, serotonina, acetilcolina y catecolaminas (Carabotti et al., 2015).

El nervio vago es el nervio craneal más largo del cuerpo (abarca desde el tronco encefálico al tracto intestinal), y se encarga de inervar de forma parasimpática el tracto gastrointestinal coordinando los mecanismos de control neural central y periférico. También participa en el control de otros sistemas incluyendo el cardiovascular, respiratorio, inmunológico y endocrino (Browning et al., 2017). Se trata de un nervio par formado tanto por neuronas sensoriales (aférentes) como motoras (eferentes) (Fülling et al., 2019), aunque el 80% de sus fibras son sensoriales y mandan información al SNC sobre el estado de los distintos órganos del cuerpo (Browning et al., 2017).

La microbiota intestinal puede producir compuestos neuroactivos que actúan como neurotransmisores como: GABA, serotonina, histamina y catecolaminas.

- GABA es un neurotransmisor inhibitorio del SNC y las disfunciones del sistema GABAérgico contribuyen al deterioro cognitivo y de la memoria (de J R De-Paula et al., 2018). Se produce gracias a que ciertas bacterias intestinales poseen la enzima glutamato descarboxilasa, convirtiendo el glutamato en GABA (Gómez Eguílaz et al., 2019), y estas bacterias pertenecen a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Si se produce una disbiosis que afecte a estos componentes, disminuirá la disponibilidad de GABA para el SNC, desequilibrándose la actividad GABA/glutamato y provocando excitotoxicidad en el SNC (de J R De-Paula et al., 2018).
- La serotonina o 5-HT es un elemento clave en el eje intestino-cerebro, el 95% de este elemento se produce en órganos periféricos, principalmente en el epitelio gastrointestinal gracias a las células enterocromafines. El principal sustrato para la síntesis de serotonina es el aminoácido esencial triptófano, que se puede obtener a través de la dieta (de J R De-Paula et al., 2018). La mayor parte del triptófano se destina a la ruta de la quinurenina que regula la biodisponibilidad de serotonina y produce intermediarios neuroactivos implicados en trastornos neurodegenerativos, por ejemplo, el ácido quinolínico (QA) produce

sobreactivación de los receptores NMDA, dando lugar a excitotoxicidad y muerte celular neuronal. La quinurenina puede atravesar la barrera hematoencefálica y producir estos metabolitos directamente en el cerebro (Westfall et al., 2017). Ciertas bacterias como *Escherichia coli* y enterococos tienen un papel importante en la regulación de la producción de serotonina, afectando a su disponibilidad tanto en el SNE como en el SNC (de J R De-Paula et al., 2018).

- La histamina es una monoamina biogénica producida en el tracto digestivo por *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Pediococcus* y *Enterococcus spp.* debido a que presentan histidina descarboxilasa. Tiene múltiples funciones fisiológicas y puede actuar como neurotransmisor en el cerebro. Hay muchos receptores de histamina en el cerebro y, según sobre el que actúe, la histamina tendrá propiedades proinflamatorias o antiinflamatorias. Se han asociado altos niveles de histamina con EA y se cree que elevan los niveles de óxido nítrico, estimulando la neuroinflamación (Westfall et al., 2017).
- Las catecolaminas son un grupo de neurotransmisores formado por dopamina, noradrenalina y adrenalina, y son capaces de alterar el crecimiento, la motilidad, la formación de biopelículas y/o la virulencia de las bacterias. En concreto, la dopamina, es producida por distintas bacterias, aunque aún se tiene poco conocimiento acerca de su función sobre estos microorganismos. Se han llevado a cabo estudios con modelos de ratón carente de microbiota (*germ free*) en los cuales se ha detectado menor cantidad de dopamina, sugiriendo que existe una correlación entre las bacterias intestinales y los niveles de dopamina (Neuman et al., 2015)

La microbiota también produce metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), incluyendo el acetato, propionato y butirato; el tipo de ácido producido dependerá de la comunidad microbiana, por ejemplo, los filos *Firmicutes* producen butirato y *Bifidobacteria spp.* produce lactato y acetato. Los AGCC presentan actividades beneficiosas para el huésped, por ejemplo, tienen papel antiinflamatorio (Westfall et al., 2017).

El propionato inicia la gluconeogénesis intestinal, siendo uno de sus objetivos el núcleo motor dorsal del vago (DMV), cuya actividad es un indicador temprano de EA, es decir, la gluconeogénesis es un factor importante durante las primeras etapas de neurodegeneración. Por otro lado, el butirato tiene efecto neuroprotector ya que inhibe a las histonas desacetilasas (HDAC), esto facilita el acceso de enzimas reparadoras de ADN que permite la transcripción de ciertos genes (genes reguladores) (Westfall et al., 2017). Además, varios estudios en ratones con daño cerebral traumático han demostrado que el butirato puede reducir las deficiencias neuronales, edemas cerebrales y restablecer la barrera hematoencefálica (Li et al., 2016). Con la edad, hay una disminución en cuanto a la producción de AGCC de manera que, en pacientes con EA, trastorno claramente asociado al envejecimiento, habrá un desajuste de los mecanismos mencionados; cabe destacar la vía del butirato ya que, al verse reducida, los procesos inflamatorios se verán favorecidos (Rogers et al., 2016).

Los AGCC también participan en la síntesis de neurotransmisores y la expresión de sus receptores como los ya mencionados GABA, serotonina y catecolaminas (Westfall et al., 2017).

- Regulación endocrina

El eje HPA (hipotálamo-pituitario-adrenal) es uno de los principales componentes de la interacción intestino-cerebro, y es el responsable de la respuesta biológica producida frente a un estímulo estresante (Vagnerová et al., 2019). La activación de este eje provoca la liberación de glucocorticoides que actúan sobre distintos órganos (Herman et al., 2016). El estrés ambiental y las citoquinas proinflamatorias activan este eje que, mediante la producción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) desde las neuronas del núcleo paraventricular hipotalámico (PVN), estimula la liberación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) de la glándula pituitaria, que dará lugar a la secreción de cortisol (glucocorticoide) de las glándulas suprarrenales. El cortisol es la principal hormona del estrés que afecta a muchos órganos, incluido el cerebro (Carabotti et al., 2015). Este eje regula su propia actividad mediante un mecanismo de retroalimentación negativa a distintos niveles del mismo, llevado a cabo por su producto final, el cortisol (Vagnerová et al., 2019).

Los cambios en el eje HPA afectan a muchos sistemas fisiológicos, incluyendo el sistema inmunitario, y la exposición a factores estresantes afecta a la liberación de citoquinas proinflamatorias, a las vías inflamatorias en el cerebro, las glándulas endocrinas y el plasma (Vagnerová et al., 2019).

- Sistema inmunitario

Las bacterias intestinales liberan cantidades significativas de amiloides, lipopolisacáridos (LPS) y otros subproductos microbianos a su entorno. La absorción de estas moléculas afecta a las vías de señalización que están relacionadas con la producción de citoquinas proinflamatorias que, a su vez, están relacionadas con la patogenia de la EA (de J R De-Paula et al., 2018).

Además, el componente principal de la membrana externa de las bacterias gram-negativas son los LPS, que son fuertemente inmunogénicos y altamente proinflamatorios para las neuronas humanas; también desempeñan un papel clave en las interacciones huésped-patógeno y en el sistema inmunitario innato (Zhao et al., 2017). Por tanto, cuanto mayor sea la abundancia de bacterias intestinales gram-negativas como *Bacteroides* en pacientes con EA, mayor será la translocación de LPS del intestino a la circulación sistémica, lo que puede contribuir a la patogenia de la EA por inflamación u otros mecanismos (Vogt et al., 2017).

Por otro lado, la presencia de bacterias o LPS contribuye a la neurotoxicidad amiloide de manera que, los péptidos neurotóxicos A β 2, el cual ha sido mencionado con anterioridad, inducen un patrón de expresión de genes inflamatorios típico de la respuesta inmunitaria e inflamatoria inducida por agentes infecciosos como los LPS (Hill et al., 2015).

La acumulación de péptidos amiloides y LPS conlleva un aumento de citoquinas proinflamatorias y una disminución de las citoquinas antiinflamatorias (de J R De-Paula et al., 2018). La producción de citoquinas proinflamatorias activa el eje hipotálamo-pituitario-adrenal provocando la acumulación de cortisol, como ya vimos, pero también se han hecho experimentos que demuestran que los pacientes de EA con deterioro cognitivo presentan niveles altos de citoquinas proinflamatorias y bajos de citoquinas antiinflamatorias. También indican que el taxón *Escherichia/Shigella* se

correlaciona positivamente con las citoquinas proinflamatorias y el taxón *Ecobacterium rectale* con las antiinflamatorias, asociándose a este estado inflamatorio de los pacientes con deterioro cognitivo (Cattaneo et al., 2017).

En la figura 5 queda ilustrado un resumen de las tres formas de comunicación entre intestino y cerebro.

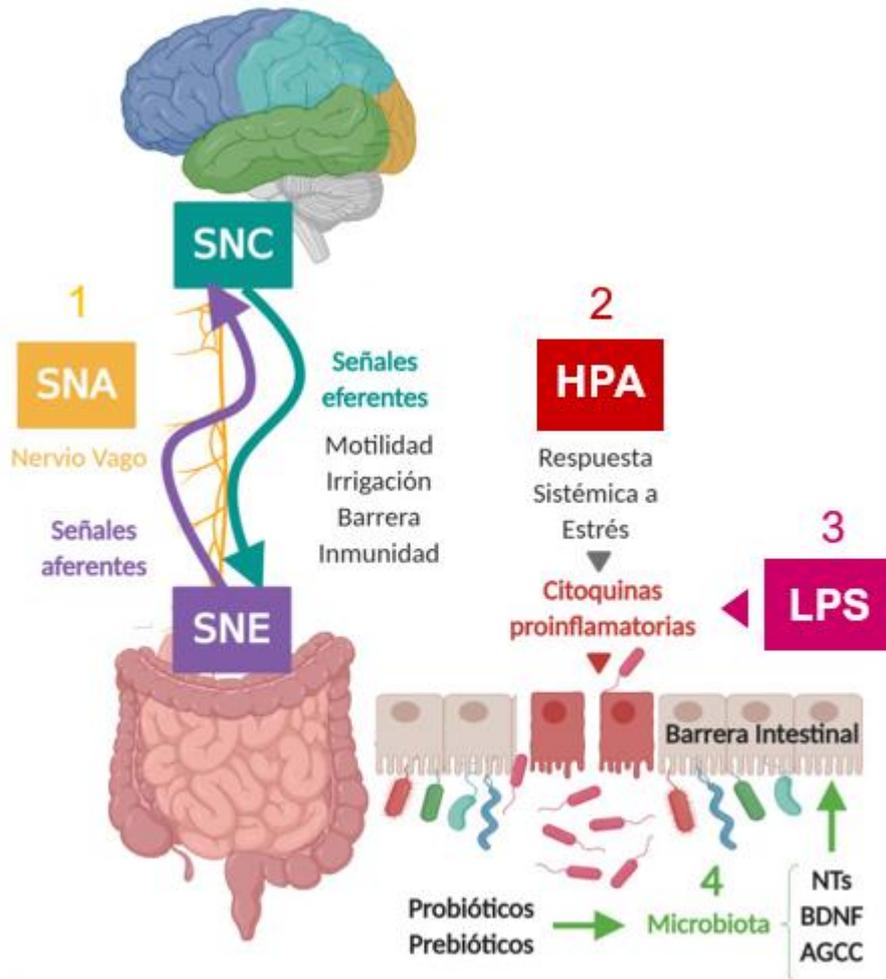


Figura 5. Interacción entre los distintos elementos del eje microbiota-intestino-cerebro. El sistema nervioso autónomo (SNA) permite la comunicación entre el sistema nervioso central (SNC) y entérico (SNE) mediante señales aferentes a través del nervio vago. El SNC responde con mensajes eferentes. Los mensajes endocrinos del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) son transportados por hormonas intestinales y los mensajes inmunitarios transportados por citoquinas. Modificado de Jimenez-Badilla et al., 2021.

2.2 Composición de la microbiota en pacientes con EA

Cada vez hay más evidencias que demuestran la existencia de una disbiosis en la microbiota relacionada con la aparición de la EA; a continuación, se detallan las diferencias existentes en la composición de la microbiota intestinal entre pacientes con EA y pacientes control (sin demencia).

En cuanto al filo *Firmicutes*, se ha observado un descenso de sus niveles en pacientes con EA. Dentro de este, se encuentran las familias *Mogibacteriaceae* y *Clostridiaceae* que son ligeramente más abundantes en los pacientes control que en los afectados por EA (Vogt et al., 2017); lo mismo ocurre con la familia *Ruminococcaceae*, (**Figura 6**) la cual tiene una relación negativa con la proteína tau (Nagpal et al., 2019). El género *Clostridium*, con propiedades antiinflamatorias (produce butirato) y capaz de disminuir la permeabilidad intestinal, es menos abundante en pacientes con EA (**Figura 6**). *Dialister*, también con capacidad para disminuir la permeabilidad intestinal, aparece con menor abundancia en pacientes con EA (**Figura 6**) (Nagpal et al., 2019; Vogt et al., 2017).

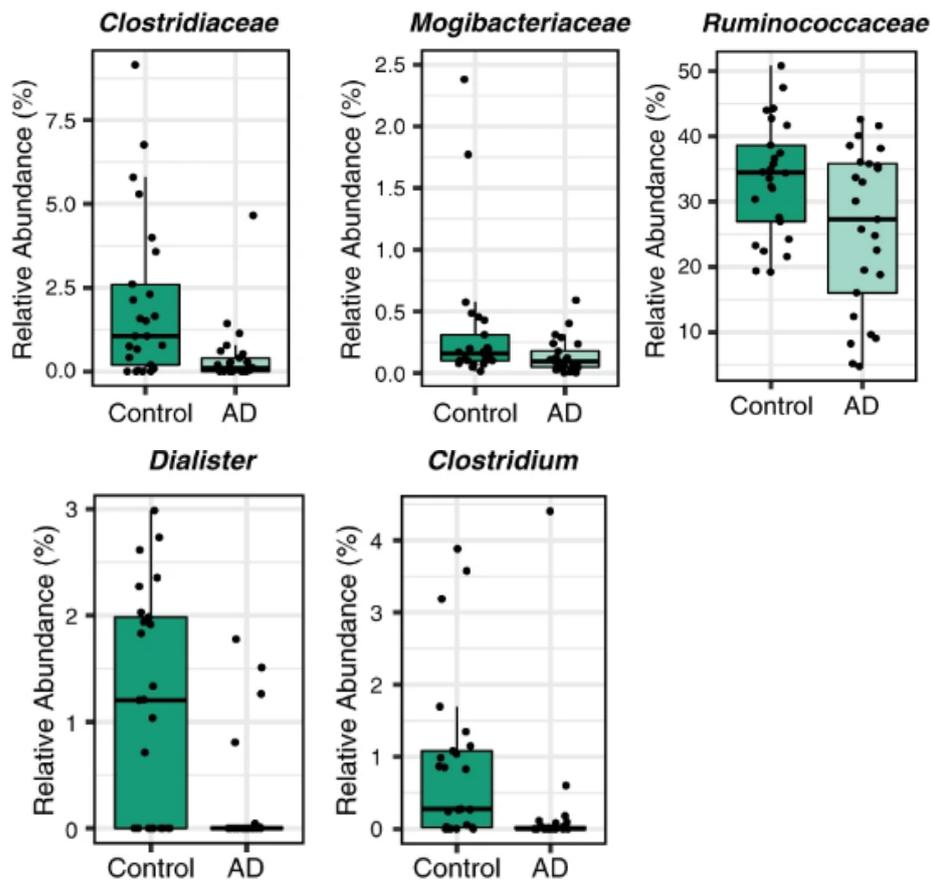


Figura 6. Abundancia relativa de las familias y géneros del filo *Firmicutes* (Vogt et al., 2017)

Respecto al filo *Bacteroidetes*, a partir de la secuenciación del ARNr 16S de muestras fecales de pacientes con EA, se ha visto un aumento de este. Los niveles de las familias *Bacteroidaceae* (que presentan LPS en su membrana, lo que favorece la producción de citocinas proinflamatorias y la deposición de péptidos A β) y *Rikenellaceae* son más elevados en pacientes con EA (**Figura 7**) (Vogt et al., 2017); además, esta última familia, tiene una relación positiva con A β 42 (Nagpal et al., 2019). El género *Bacteroides*, relacionado con tau y A β 42 también aumenta en pacientes con EA; al igual que el género *Alistipes* (**Figura 7**) (Vogt et al., 2017).

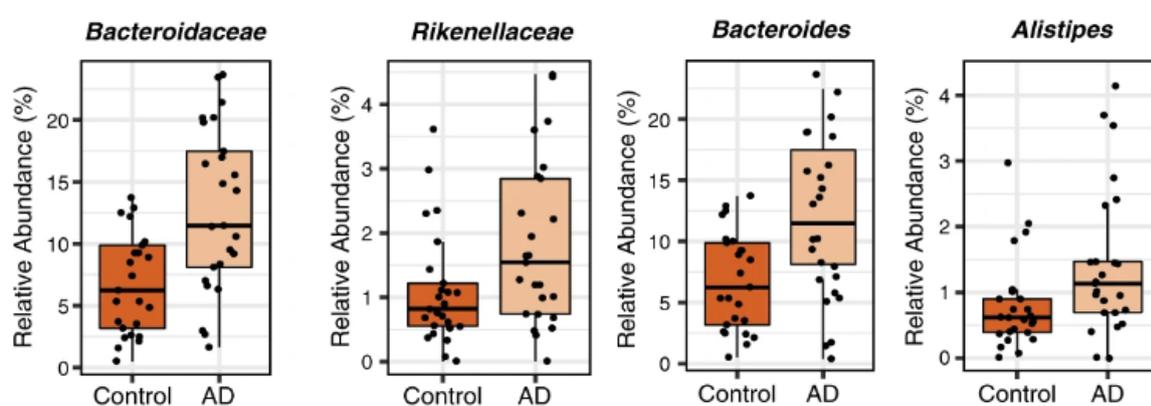


Figura 7. Abundancia relativa de las familias y géneros del filo *Bacteroidetes* (Vogt et al., 2017)

En relación con el filo *Proteobacteria*, se puede resaltar que está correlacionado positivamente con A β (Nagpal et al., 2019) y, dentro de este filo, podemos destacar el género *Bilophila*, el cual fue más abundante en pacientes con EA (**Figura 8**) (Vogt et al., 2017). La familia *Enterobacteriaceae* presenta una relación positiva con tau y una negativa con A β 42 (Nagpal et al., 2019) y, en una reciente investigación en adultos mayores con deterioro cognitivo y amiloidosis, se ha visto mayor abundancia de bacterias proinflamatorias de esta familia como *Escherichia* o *Shigella* (con capacidad para modificar las uniones adherentes del intestino y aumentar su permeabilidad), y menor abundancia de bacterias antiinflamatorias (Cattaneo et al., 2017; Vogt et al., 2017).

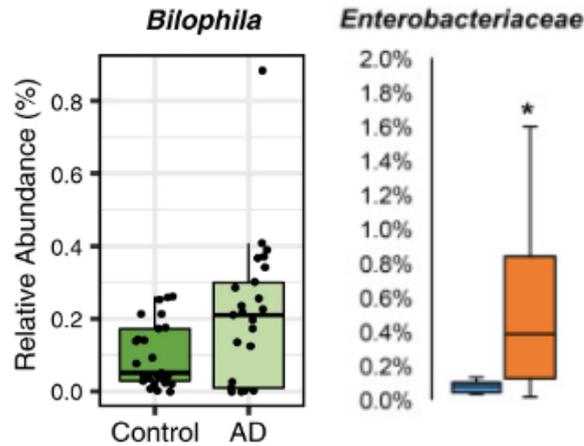


Figura 8. Abundancia relativa de la familia y género del filo *Proteobacteria* (Vogt et al., 2017; Nagpal et al., 2019).

El filo *Actinobacteria* disminuyó en pacientes con EA, lo que se ve reflejado en la reducción de la familia *Bifidobacteriaceae* y, por otro lado, en la disminución del género *Bifidobacterium*, (**Figura 9**) que está relacionado negativamente con tau y A β 42 (Vogt et al., 2017).

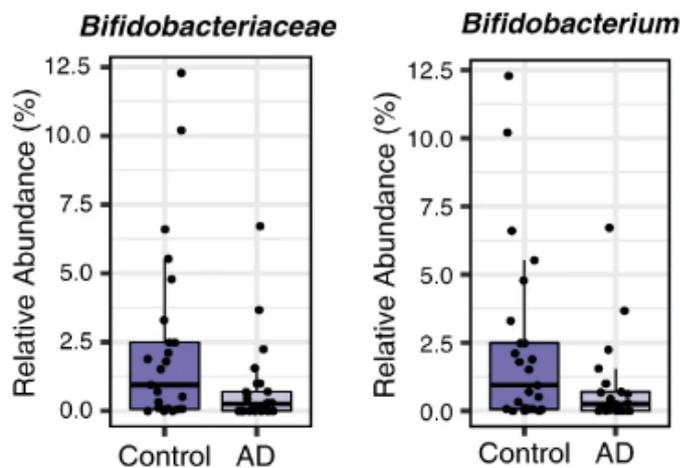


Figura 9. Abundancia relativa de la familia y género del filo *Actinobacteria* (Vogt et al., 2017)

2.3 Transferencia de microbiota saludable en modelo animal con EA

Kim y colaboradores examinaron los efectos de la microbiota intestinal en la patogenia de la EA usando un modelo transgénico murino (ADLP_{APT}), que muestra patologías de A β y tau en el cerebro. Para comprobar si los cambios neuropatológicos en cerebros con EA están asociados con alteraciones en la microbiota, se estudió la composición de la

microbiota intestinal de los ratones ADLP_{APT} con 8 meses, edad en las que están presentes patologías graves de A β y tau. En concreto, se realizaron comparaciones del ARNr 16S de estos ratones y los WT (wild type) a partir de los cuales vieron que, los ratones ADLP_{APT}, presentan una microbiota intestinal alterada y, para ver si estas alteraciones se inician antes de las patologías de la EA, se examinó la composición del microbioma de los ratones a 2, 4 y 6 meses de edad, comprobando que también tienen una microbiota alterada en una etapa temprana de la vida; por tanto, las alteraciones en la microbiota intestinal pueden atribuirse a las modificaciones transgénicas relacionadas con la EA (Kim et al., 2020).

Para determinar el efecto de la microbiota alterada de ratones ADLP_{APT} en las funciones de la barrera intestinal, se midió la permeabilidad intestinal de ratones WT y ADLP_{APT}, observando que había un aumento en ratones ADLP_{APT}. También se midieron los niveles de proteína fijadora de lipopolisacáridos, LPB, como marcador de compuestos de la microbiota que causan inflamación sistémica, encontrando altos niveles de LPB en ratones ADLP_{APT} en comparación con los niveles presentes en ratones WT. Esto apunta a una posible inflamación sistémica causada por la entrada de antígenos derivados de la microbiota intestinal en el sistema circulatorio de ADLP_{APT}. Es decir, que componentes microbianos como los lipopolisacáridos (LPS) de la microbiota alterada contribuyen a la patogenia de la EA a través de una barrera intestinal permeable (Kim et al., 2020).

Para aclarar las implicaciones de la microbiota intestinal alterada en la patogenia de la EA, se realizó una transferencia (casi diaria) de materiales fecales de ratones WT a ratones ADLP_{APT} durante 4 meses (FMT). Tras 2 meses, la composición de la microbiota intestinal de estos ratones FMT cambió significativamente; además, se hicieron ciertas pruebas que sugirieron que la exposición continua a la microbiota intestinal saludable puede mejorar el deterioro de la función cognitiva de los ratones ADLP_{APT}. Para evaluar la influencia de la microbiota sana en el depósito de A β , se detectó la carga de la placa de A β en ratones ADLP_{APT}; para ello, se usan cortes de la corteza frontal (**Figura 10**) e hipocampo (**Figura 11**) de ratones ADLP_{APT} con 6 meses de edad y de ratones tras el tratamiento con FMT. Estos cortes se tiñen y se obtienen imágenes que proporcionan información acerca de la presencia y extensión de las placas de A β . El área total de la placa fue significativamente menor en ratones FMT que en ADLP_{APT}. Además, los ratones FMT, mostraron una tendencia a la mejora de la agregación de A β 42 (Kim et al., 2020).

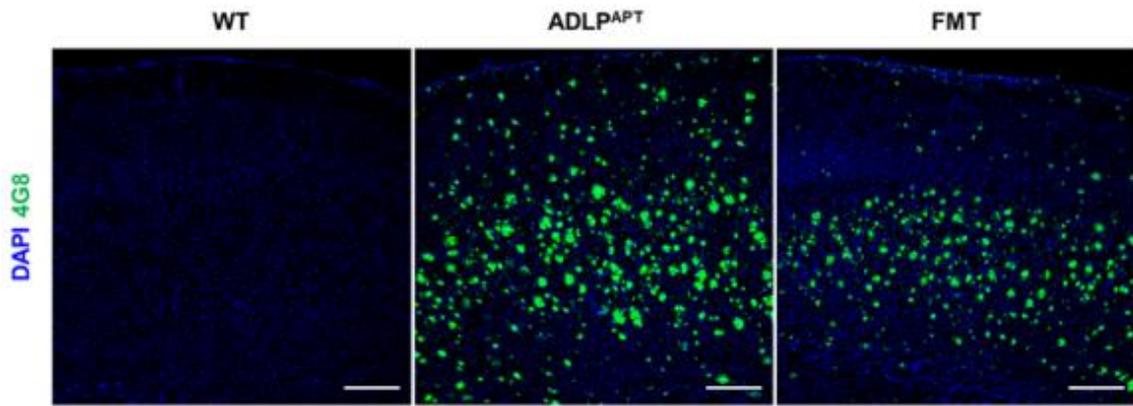


Figura 10. Reducción de la carga de placa de A β en la corteza frontal de ratones ADLPA_{APT} después de FMT (Kim et al., 2020).

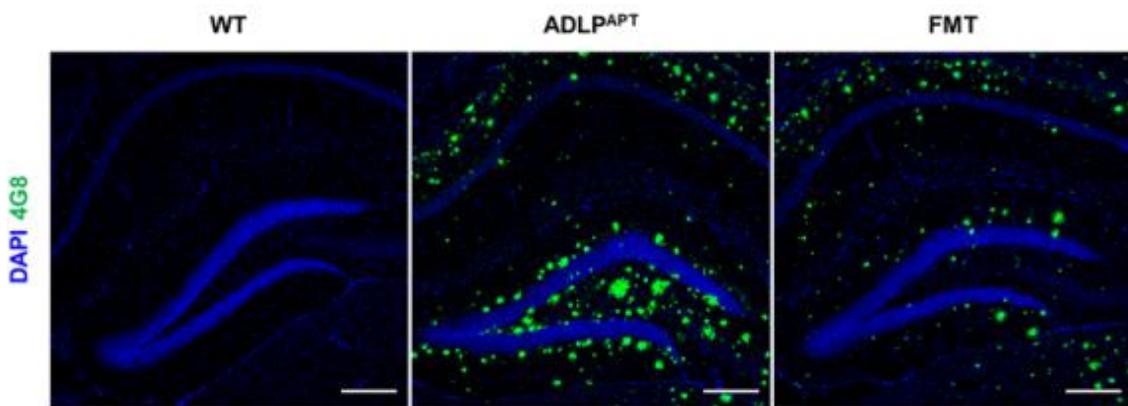


Figura 11. Reducción de la carga de placa de A β en el hipocampo de ratones ADLPA_{APT} después de FMT (Kim et al., 2020).

También se encontró que los cambios en la microbiota intestinal inducidos por FMT, disminuyeron el número de agregados patológicos de tau en el hipocampo de ratones ADLPA_{APT}. A continuación, identificaron la microglía activada y los astrocitos reactivos hipertróficos que, en comparación con los ratones ADLPA_{APT}, disminuyeron drásticamente en la corteza frontal de ratones FMT, demostrando que la gliosis se atenuó por la transferencia de la microbiota intestinal saludable, lo que a su vez puede reducir las respuestas inmunopatológicas en los cerebros de ratones ADLPA_{APT}. Además, el patrón de expresión génica colónica en ratones ADLPA_{APT} también era diferente que el de los ratones WT, y se observó que muchos de estos genes participan en las respuestas inflamatorias de la quimiotaxis de monocitos y la activación de macrófagos (Kim et al., 2020).

Por tanto, con todos estos datos, los autores concluyeron que la modulación de los sistemas periféricos, incluida la microbiota, puede proporcionar una nueva perspectiva sobre la patogénesis de la EA (Kim et al., 2020).

2.4 Modulación probiótica en la enfermedad del Alzheimer

Hay una fuerte asociación entre la EA y la microbiota intestinal, de manera que es necesario mantener en equilibrio la población bacteriana. Con este fin se utilizan los probióticos, es decir, van a reducir la disbiosis intestinal y pueden interferir con la patogénesis de la EA (Dhami et al., 2023). También se usan para prevenir muchos efectos nocivos del envejecimiento ya que, la edad, es un factor muy importante para el desarrollo de la EA; algunos de estos efectos son la disminución de los niveles de neurotransmisores, la inflamación crónica, el estrés oxidativo y la apoptosis (Westfall et al., 2017). Además, estudios realizados en modelos de ratones demuestran que la intervención probiótica mejora los problemas de memoria relacionados con el envejecimiento acelerado. Un ejemplo es el suministro de *Lactobacillus pentosus* var. *Plantarum* C29 a ratones envejecidos tratados con D- galactosa; el C29 normalizó la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), mejora los defectos de la memoria y la inflamación polarizada por los macrófagos M1 (Kesika et al., 2021).

Hay otros estudios realizados en ratones *germ free* (sin microbiota intestinal) que demuestran que la microbiota es imprescindible para el desarrollo cognitivo normal; un ejemplo es el estudio realizado con ratones *in vivo* que demuestra que, el oligosacárido 2-fucosil-lactosa de la leche materna, produce una mejora cognitiva ya que actúa sobre el eje microbiota-intestino-cerebro y es transportado por el nervio vago, actuando sobre el hipocampo para mejorar los patrones de memoria, las habilidades de aprendizaje y los marcadores de plasticidad sináptica cerebral (Gómez Eguílaz et al., 2019).

Los estudios citados están realizados en animales que presentan una composición de la microbiota diferente a la humana, por ello surgen dudas sobre si se obtendrán resultados similares en humanos; para aclarar esto, se han llevado a cabo estudios en humanos con patologías neurológicas en los que, los probióticos, han producido mejoras objetivas (Gómez Eguílaz et al., 2019).

Un estudio consistió en la administración de leche probiótica formada por una mezcla de cepas probióticas durante 12 semanas; los resultados obtenidos tras el estudio del estado mental (MMSE) indicaron que los probióticos mejoraron el estado cognitivo y el metabolismo de la insulina en pacientes con EA, pero sin intervenir en el perfil de lípidos, antioxidantes y sistema inflamatorio (Kesika et al., 2021).

Otro ejemplo es el suministro de una mezcla probiótica durante 28 días a pacientes con EA, mejorando su salud gastrointestinal. El estudio demostró que estos probióticos multiespecies podían alterar la microbiota fecal, influir en el metabolismo del triptófano y mejorar la permeabilidad intestinal (Kesika et al., 2021).

Además de estos ensayos, se han estudiado los efectos de determinadas cepas probióticas en ancianos con deterioro cognitivo leve o con problemas de memoria. Se realizó el suministro de *Bifidobacterium breve* A1 durante 24 semanas y se observó una mejora de la función cognitiva de los pacientes entre el inicio y final de la intervención probiótica (Kesika et al., 2021).

También es importante saber que, según la gravedad de la enfermedad, el efecto beneficioso de los probióticos en pacientes con EA será diferente. Por ejemplo, la intervención probiótica mediante la administración de cápsulas, formadas por distintas cepas, durante 12 semanas, mejoró la puntuación de la prueba conocida como Test Your Memory, pero fue ineficaz en la mejora del estrés oxidativo e inflamatorio en los pacientes con EA (Kesika et al., 2021).

Tabla 1. Revisión de ensayos clínicos sobre el efecto de los probióticos en la función cognitiva y/o gastrointestinal. Elaboración propia

Cepa Probiótica	Estudio	Duración	Sujetos	Mejora cognitiva y/o gastrointestinal
Leche probiótica con <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> y <i>L. fermentum</i>	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado	12 semanas	Pacientes con EA	Sí
<i>L. casei</i> W56, <i>L. acidophilus</i> W22,	Ensayo aleatorizado	28 días	Pacientes con EA	Sí

<i>B. lactis</i> W52, <i>L. paracasei</i> W20, <i>L. plantarum</i> W62, <i>Lactococcus</i> <i>lactis</i> W19, <i>B. lactis</i> W51, <i>B. bifidum</i> W23 y <i>L. salivarius</i> W24				
<i>Bifidobacterium</i> <i>breve</i> A1	Estudio abierto de un solo brazo	24 semanas	Pacientes con deterioro cognitivo leve	Sí
<i>Bifidobacterium</i> <i>breve</i> A1	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado	12 semanas	Ancianos con problemas de memoria	Sí
Cápsulas con <i>L. fermentum</i> , <i>L. plantarum</i> y <i>B. lactis</i> (o) <i>L. acidophilus</i> , <i>B. bifidum</i> y <i>B. longum</i>	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado	12 semanas	Pacientes con EA	Sin cambios significativos

La mayoría de los ensayos clínicos demuestran que la intervención probiótica produce una mejora cognitiva y que, por tanto, genera un impacto positivo en la patogenia de la EA, además, no es necesario prolongar el tratamiento durante mucho tiempo, en apenas semanas se puede observar una mejora de la función cognitiva. Las especies que se usan con mayor frecuencia pertenecen a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*.

Todos estos hallazgos nos permiten concluir que la suplementación con probióticos es una técnica novedosa con gran potencial terapéutico para bloquear o revertir la progresión de la EA (Liu et al., 2020).

2.4.1 Perspectivas de futuro

Cada vez se tiene más claro que la microbiota intestinal tiene un papel fundamental en la comunicación bidireccional existente entre el intestino y el cerebro, producida a través de vías neuronales, endocrinas e inmunológicas. Un desequilibrio en cuanto a la

composición del microbioma intestinal puede causar la neurodegeneración y neuroinflamación características de la EA, por lo que la administración de probióticos es útil para corregir esta disbiosis y pueden ser utilizados como futuro tratamiento de la enfermedad.

Aunque las investigaciones y los ensayos clínicos realizados son alentadores, aún quedan muchas preguntas sin respuesta: qué cepa o cepas son eficaces, qué dosis se debe usar o durante cuánto tiempo. Para resolver estas dudas, será necesario continuar con los estudios clínicos que aborden el papel de la microbiota (Gómez Eguílaz et al., 2019).

Es importante incrementar nuestro conocimiento sobre esta terapia ya que hay ciertas cepas y formulaciones de probióticos que tienen resultados clínicos contradictorios, y se debe prestar atención a los efectos adversos como pueden ser infección sistémica, efectos secundarios gastrointestinales, etc. Además, como futura terapia para la EA, es necesario desarrollar medios para abordar la resistencia a la colonización (Liu et al., 2020).

Además de los probióticos, se conoce una estrategia alternativa basada en la suplementación de prebióticos. Los prebióticos son sustratos utilizados selectivamente por los microorganismos del huésped y que confieren un beneficio para la salud de este. Existen varios ingredientes alimentarios considerados prebióticos, entre ellos, el almidón resistente (RS), la insulina, los fructooligosacáridos (FOS), los galactooligosacáridos y los xilooligosacáridos. Según se ha comprobado en distintos ensayos clínicos, todos estos prebióticos tienen gran influencia sobre la salud del paciente, ya que son capaces de alterar la abundancia de distintos géneros y especies de bacterias intestinales, promover el crecimiento de microbiota intestinal beneficiosa (como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*), aliviar la apoptosis neuronal, mantener la estabilidad y diversidad microbiana, regular la síntesis de neurotransmisores y disminuir la expresión de tau y A β 42 en ratas con EA. En humanos, los efectos de la suplementación con prebióticos sobre la microbiota son modestos y alteran los niveles de expresión de citoquinas, lo que puede ser beneficioso para los ancianos (Liu et al., 2020).

A pesar de los beneficios que puedan tener, aún falta información sobre las interacciones entre huésped, microbiota y prebióticos, por ello, es necesario realizar estudios controlados aleatorios con grupos experimentales más grandes para evaluar el efecto de los prebióticos en pacientes con EA y proporcionar datos clínicos que se puedan aplicar en la práctica clínica (Liu et al., 2020).

3. CONCLUSIONES

La microbiota intestinal tiene un papel fundamental en la etiopatogenia de la EA, esto es así debido a que es un componente principal del eje intestino-cerebro, que permite la vinculación de la salud y la comunicación bidireccional entre ambos; esta comunicación tiene lugar mediante señales neuronales, endocrinas e inmunológicas. El eje microbiota-intestino-cerebro se puede desajustar debido a: 1) la disbiosis a nivel intestinal que sufren los pacientes con EA, que provoca neuroinflamación, y 2) debido al envejecimiento, que provoca fallos en los sistemas fisiológicos y, por tanto, neurodegeneración. Es por esto que las terapias con probióticos están en auge y tienen gran potencial frente a las enfermedades neurodegenerativas ya que pueden restablecer el desequilibrio de la microbiota y, por tanto, usarse como medida preventiva a la EA. Sin embargo, a pesar de los numerosos beneficios que han demostrado tener, la investigación debe continuar su desarrollo y realizar más estudios en pacientes para aclarar cómo regulan la función cerebral y cuáles son los probióticos eficaces para esto.

4. BIBLIOGRAFÍA

Agis-Torres A, Söhlhuber M, Fernandez M, Sanchez-Montero JM. (2014). Multi-Target-Directed Ligands and other Therapeutic Strategies in the Search of a Real Solution for Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol.*;12(1):2-36

Armstrong RA. (2014). A critical analysis of the 'amyloid cascade hypothesis.' *Folia Neuropathol.*;52(3):211–225

Browning KN, Verheijden S, Boeckxstaens GE. (2017). The Vagus Nerve in Appetite Regulation, Mood, and Intestinal Inflammation. *Gastroenterology.*;152(4):730-744

Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. (2015). The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol.*;28(2):203-209

Castillo-Álvarez F, Marzo-Sola M.E. (2022). Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de diferentes enfermedades neurológicas. *Neurología*;37(6):492-498

Cattaneo A, Cattane N, Galluzzi S, Provasi S, Lopizzo N, Festari C et al. (2017). Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. *Neurobiol Aging.*;49:60-68

- Cummings J, Aisen P, Apostolova LG, Atri A, Salloway S, Weiner M. (2021). Aducanumab: Appropriate Use Recommendations. *J Prev Alzheimers Dis.*;8(4):398-410
- de J R De-Paula V, Forlenza AS, Forlenza OV. (2018). Relevance of gutmicrobiota in cognition, behaviour and Alzheimer's disease. *Pharmacological Research*;136:29-34
- Dhami M, Raj K, Singh S. (2023). Relevance of gut microbiota to Alzheimer's Disease (AD): Potential effects of probiotic in management of AD. *Aging and Health Research*;3(1):100128
- Folch J, Etxcheto M, Petrov D, Abad S, Pedrós I, Marin M, et al. (2018). Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína β -amiloide. *Neurologia*;33(1):35–46
- Fülling C, Dinan TG, Cryan JF. (2019). Gut microbe to brain signaling: what happens in vagus.... *Neuron*;101(6):998–1002
- Gaugler J, James B, Johnson T, Scholz K, Weuve J. (2016). Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement*;12(4):459–509
- Gómez Eguílaz M, Ramón Trapero JL, Pérez Martínez L, Blanco JR. (2019). El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. *Rev Neurol.*;68(03):111
- Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R, Scheimann J, Myers B. (2016). Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. *Compr Physiol.*;6(2):603-621
- Hill JM, Lukiw WJ. (2015). Microbial-generated amyloids and Alzheimer's disease (AD). *Front Aging Neurosci.*;7:9.
- Jimenez-Badilla I, Acuña-Amador L. (2021). Evidencias clínicas del uso de moduladores de la microbiota intestinal para el tratamiento de trastornos mentales: una revisión bibliográfica sistemática. *Psiquiatría Biológica*;28(2): 100315
- Kesika P, Suganthy N, Sivamaruthi BS, Chaiyasut C. (2021). Role of gut-brain axis, gut microbial composition, and probiotic intervention in Alzheimer's disease. *Life Sciences*;264:118627

- Kim MS, Kim Y, Choi H, Kim W, Park S, Lee D et al. (2020). Transfer of a healthy microbiota reduces amyloid and tau pathology in an Alzheimer's disease animal model. *Gut*;69(2):283-294.
- Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, Chételat G, Holtzman DM, Hyman BT, Nixon RA, Jones DT. (2021). Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Primers*;7(1):33
- Li H, Sun J, Wang F, Ding G, Chen W, Fang R, et al. (2016). Sodium butyrate exerts neuroprotective effects by restoring the blood-brain barrier in traumatic brain injury mice. *Brain Res*;1642:70–78
- Liu J, Chang L, Song Y, Li H and Wu Y. (2019). The Role of NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *Front. Neurosci.*;13:43
- Liu S, Gao J, Zhu M, Liu K, Zhang HL. (2020). Gut Microbiota and Dysbiosis in Alzheimer's Disease: Implications for Pathogenesis and Treatment. *Mol Neurobiol*;57(12):5026–5043
- Mendiola-Precoma J, Berumen LC, Padilla K, Garcia-Alcocer G. (2016). Therapies for Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int.*;2016:2589276.
- Nagpal R, Neth BJ, 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
- Neuman H, Debelius JW, Knight R, Koren O. (2015). Microbial endocrinology: the interplay between the microbiota and the endocrine system. *FEMS Microbiol Rev.*;39(4):509-521
- Orta-Salazar E, Cuellar-Lemus C.A, Díaz-Cintra S, Feria-Velasco A.I. (2014). Marcaje colinérgico en la corteza cerebral y el hipocampo en algunas especies animales y su relación con la enfermedad de Alzheimer. *Neurología*; 29(8):497-503
- Rogers GB, Keating DJ, Young RL, Wong ML, Licinio J, Wesselingh S. (2016). From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: Mechanisms and pathways. *Mol Psychiatry*;21(6):738–748
- Sochocka, M, Donskow-Lysoniewska, K, Diniz B.S. *et al.* (2019). The Gut Microbiome Alterations and Inflammation-Driven Pathogenesis of Alzheimer's Disease—a Critical Review. *Mol Neurobiol*; 56:1841–1851

Vagnerová K, Vodička M, Hermanová P, Ergang P, Šrůtková D, Klusoňová P, Balounová K, Hudcovic T, Pácha J. (2019) Interactions Between Gut Microbiota and Acute Restraint Stress in Peripheral Structures of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and the Intestine of Male Mice. *Front Immunol.*;10:2655

Van Giau V, Wu SY, Jamerlan A, An SSA, Kim SY, Hulme J. (2018). Gut microbiota and their neuroinflammatory implications in alzheimer's disease. *Nutrients*;10(11):1– 18

Villarejo Galende A, Eimil Ortiz M, Llamas Velasco S, Llanero Luque M, López de Silanes de Miguel C, Prieto Jurczynska C. (2021). Informe de la Fundación del Cerebro. Impacto social de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Neurología*;36(1):39-49

Vogt, N.M., Kerby, R.L., Dill-McFarland, K.A. *et al.* (2017). Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep*;7(1):13537

Westfall S, Lomis N, Kahouli I, Dia SY, Singh SP, Prakash S. (2017). Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cell Mole Life Sci*;74(20): 3769 – 3787

Zhao Y, Jaber V, Lukiw WJ. (2017). Secretory Products of the Human GI Tract Microbiome and Their Potential Impact on Alzheimer's Disease (AD): Detection of Lipopolysaccharide (LPS) in AD Hippocampus. *Front. Cell. Infect. Microbiol*;7:318