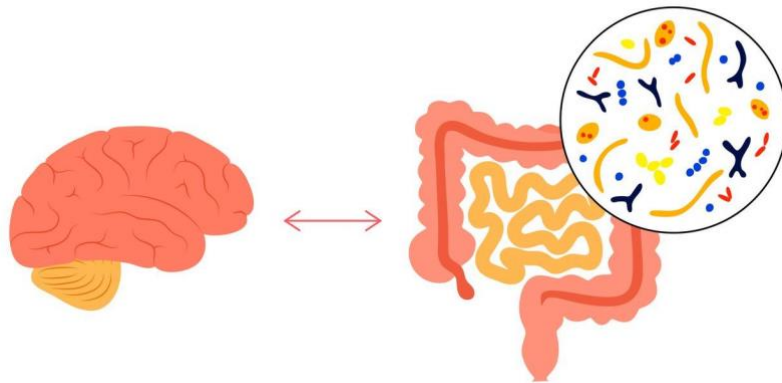




MICROBIOTA INTESTINAL Y ENFERMEDAD DE PARKINSON



Víctor Lagares Domínguez
Grado en Farmacia. Facultad de Farmacia.
Universidad de Sevilla.



Trabajo Fin de Grado
Grado de Farmacia

Microbiota intestinal y enfermedad de Parkinson

Víctor Lagares Domínguez
Facultad de Farmacia, Julio 2023
Tutora: Angélica Castaño Navarro
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
Revisión Bibliográfica

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson (EP) se ha convertido en una de las patologías neurodegenerativas con mayor prevalencia a nivel mundial. Aunque esta enfermedad ha sido muy estudiada, dada la complejidad de los síntomas y la falta de un tratamiento curativo, es de especial interés la búsqueda de nuevas estrategias que puedan ayudar al tratamiento. En este sentido, los estudios sobre la microbiota y sus interacciones han captado la atención a la hora de plantear nuevos abordajes en numerosas patologías, incluidas las neurodegenerativas.

Los estudios analizados en la presente revisión bibliográfica indican cómo la disbiosis intestinal provoca cambios en la permeabilidad de la mucosa intestinal que puede llevar a una respuesta inflamatoria periférica, afectando a distintos tejidos, incluido el SNC, donde la neuroinflamación puede desencadenar el daño neuronal.

Interesantemente, la comunicación intestino-SNC está en la base de teorías que explican la fisiopatología de la EP. Los estudios analizados ponen de manifiesto la importancia del equilibrio de la microbiota intestinal para el SNC y cómo la alteración de esta se correlaciona con síntomas de la enfermedad.

Estas evidencias han llevado a ensayar nuevas líneas terapéuticas para la EP encaminadas a mantener o restablecer el equilibrio de la microbiota intestinal utilizando probióticos y prebióticos o trasplantes fecales de donadores sanos, que cada vez aportan un mayor éxito en su uso. Si bien, no hay un gran número de estudios en humanos y es necesario desarrollar más, los resultados son prometedores.

PALABRAS CLAVE: microbiota, Parkinson, α -sinucleína, neurodegeneración.

ÍNDICE

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	6
1. ENFERMEDAD DE PARKINSON	6
2. LA MICROBIOTA INTESTINAL	10
OBJETIVOS	11
METODOLOGÍA	12
RESULTADOS	13
1. COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL	13
2. COMUNICACIÓN INTESTINO-SNC	16
3. ALTERACIONES DE LA MICROBIOTA EN EP EN MODELOS ANIMALES Y HUMANOS	20
4. INFLUENCIA DE HÁBITOS DE VIDA EN LAS ALTERACIONES	24
5. ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA: PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS Y TRASPLANTE FECAL	28
CONCLUSIONES	31
BIBLIOGRAFÍA	32
ABREVIATURAS	43

INTRODUCCIÓN

1. ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo del movimiento que afecta al 0,3% de la población. Fue descrita por James Parkinson por primera vez hace más de 200 años (Parkinson, 1817). A nivel histopatológico la EP se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la *substantia nigra pars compacta* (SNpc), y la acumulación de cuerpos de Lewis (LB) (Figura 1). Estos LB son inclusiones intraneuronales redondas, eosinofílicas, con un núcleo hialino y un halo periférico pálido con más de 90 proteínas, destacando la α -sinucleína y la ubiquitina (Spillantini et al., 1997). La α -sinucleína es propensa a plegarse de forma incorrecta, volverse insoluble y formar β -agregados de amiloides que dan lugar a inclusiones intracelulares que generan daño neuronal. En el primer año post-diagnóstico, se evidencia una pérdida de densidad de neuronas dopaminérgicas en la SNpc de aproximadamente el 50%, nivel que podría ser suficiente para generar los síntomas clínicos para el diagnóstico de EP (Kordower et al., 2013).

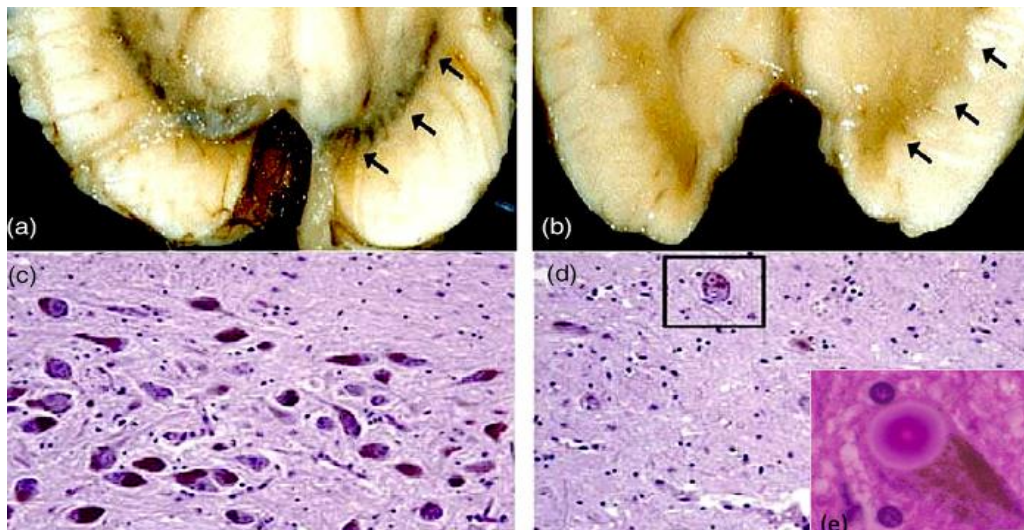


Figura 1. Anatomía patológica de la EP. Vista macroscópica de la SNpc en individuos sanos (a) y con EP (b). En (a) vemos alta densidad de neuronas dopaminérgicas, a diferencia de (b). Histología de SNpc en individuos sanos (c) y con EP (d). En (e) vemos un Cuerpo de Lewy concéntrico en una neurona pigmentada de la SNpc. Adaptado de: Hariz and Blomstedt, 2022; Wakabayashi et al., 2013.

La prevalencia de la EP va aumentando con la edad, siendo un 1% en mayores de 60 años y un 30% en mayores de 80 (Deuschl et al., 2020). Además del envejecimiento, existen otros factores de riesgo. El factor genético se ha comprobado que afecta de una forma importante,

siendo hasta dos o tres veces más probable desarrollar la enfermedad en familiares de primer grado de pacientes con EP. Esta EP de tipo familiar representa entre el 5 y el 15% de los casos, afectando a diversos genes. Caben destacar los genes SNCA, GBA, PRKN o LRRK2, que llegan a estar presente hasta en un 5% de los pacientes que tienen EP, demostrando una gran relevancia en el estudio de la prevalencia (Balestrino and Schapira, 2020).

El sexo es otro factor de riesgo, existiendo una relación exponencial con el sexo masculino (Gillies et al., 2014). Asimismo, la exposición a pesticidas y metales pesados, traumatismos craneoencefálicos o la Diabetes Mellitus tipo 2 también se encuentran entre los factores de riesgo. Uno de los tóxicos asociados a la EP es el paraquat, un pesticida que produce inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial, conduciendo a una pérdida neuronal dopaminérgica asociada a agregación de α -sinucleína. Otros compuestos que también alteran la actividad mitocondrial y como consecuencia generan estrés oxidativo, son la 1-metil-4-fenil tetrahidropiridina (MPTP) o la OH-DA, ambos ampliamente utilizados en modelos animales de EP que han permitido profundizar en el mecanismo de degeneración neuronal (Mustapha and Mat Taib, 2021). En esta línea también se encuentra la rotenona, un inhibidor del complejo I mitocondrial, que administrado de forma crónica puede generar cuadros de parkinsonismo junto con agregación de α -sinucleína en inclusiones similares a LB (Kaidery and Thomas, 2018).

Sin embargo, parece ser que existe una relación inversa entre el riesgo de sufrir EP y el tabaquismo, consumir café, el uso de estatinas o de bloqueantes del calcio (Jankovic and Tan, 2020).

A nivel fisiopatológico hay diversos mecanismos asociados a la EP que pueden aparecer de forma simultánea, lo cual contribuye a la complejidad del proceso. Entre los principales se encuentran el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial, ambos asociados a los modelos animales previamente citados, la alteración en la eliminación de proteínas, la agregación de α -sinucleína o la neuroinflamación (Fig. 2) (Jankovic and Tan, 2020).

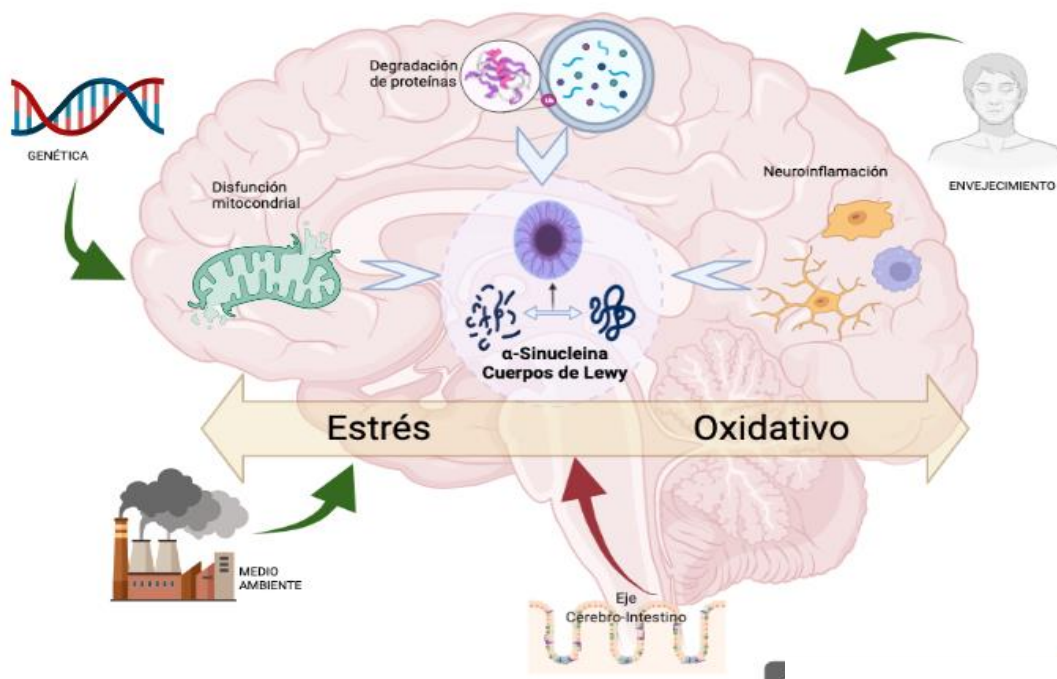


Figura 2. Fisiopatología de la EP. Adaptado de Jankovic and Tan, 2020.

Los síntomas más característicos de la enfermedad de Parkinson son el temblor, la rigidez asimétrica, la bradicinesia/acinesia/hipocinesia, la inestabilidad en la postura, la hiponimia y las alteraciones de la marcha, del parpadeo, oculares o en la micrografía. Además, existen otros síntomas no motores de gran relevancia y que tienen especial interés para nosotros por su posible relación con la microbiota (Ali and Morris, 2015). Estos van desde síntomas psicológicos como depresión, psicosis, alucinaciones o ansiedad, síntomas gastrointestinales como estreñimiento, o cardiovasculares como variaciones en la presión o arritmias, además de alteraciones del sueño, hiposmia o disminución de la libido (Berganzo et al., 2016). La multitud de síntomas distintos y la presencia de los no motores hacen que sea más difícil diagnosticar la enfermedad, porque puede convertirse en un conjunto de diversos síntomas en personas pluripatológicas de avanzada edad.

El diagnóstico tradicionalmente se ha realizado en base a la historia clínica y a un examen objetivo de los síntomas motores. Para ello “The International Parkinson and Movement Disorder Society” estableció unos criterios de diagnósticos encabezados por la bradicinesia como principal punto de interés (Fig. 3). Es conveniente detectar los síntomas no motores de la patología antes de que se desarrollen los síntomas motores, con vistas a comenzar el tratamiento lo antes posible.

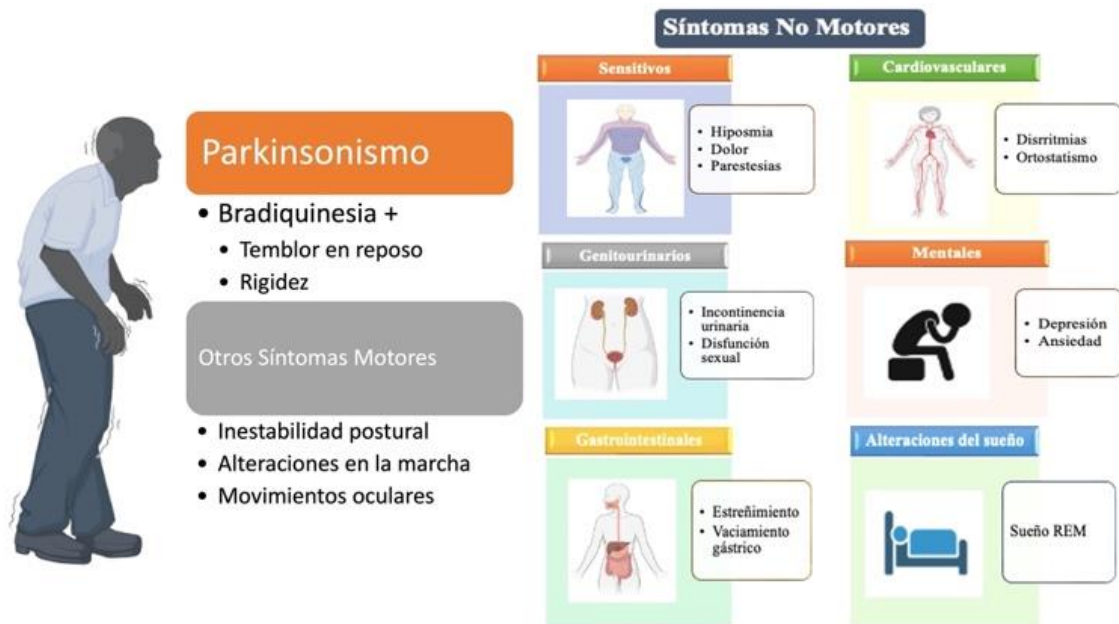


Figura 1. Síntomas motores y no motores de la EP. El diagnóstico clínico se basa en la presencia de bradiquinesia junto a rigidez motora, temblor en reposo y/o inestabilidad postural. Los síntomas no motores pueden acompañar los síntomas cardinales motores de EP, incluso 20 años antes de la aparición del cuadro motor típico. Adaptado de: Balestrino and Shapira, 2020.

Una vez diagnosticada necesitamos saber a qué tipo de fenotipo pertenece para conocer su evolución, lo cual se determina basándonos en criterios de apoyo, de exclusión relativos o de exclusión absolutos (Rodríguez, 2020), pudiendo ser EP ligera-motor predominante (50% de los casos), intermedia (35%) o maligna difusa (15%).

El principal problema de la EP reside en que el tratamiento es solamente sintomático, ya que no hay medicamentos en el mercado que prevengan o eviten la neurodegeneración. La terapia farmacológica sintomática permite abordar los síntomas motores y no motores, aumentando la calidad de vida del paciente de forma paliativa. El tratamiento más usual y eficaz para los síntomas motores es la levodopa. Su acción consiste en atravesar la barrera hematoencefálica (BBB) y convertirse en dopamina en las neuronas dopaminérgicas que permanecen aún sin dañar en la SNpc. Se suele administrar por vía oral y en muchas ocasiones combinada con carbidopa (inhibidor de la enzima descarboxilasa) para evitar los efectos secundarios dopaminérgicos periféricos. Aunque no son tan eficaces, también se usan agonistas de la dopamina para estimular directamente los receptores de dopamina D1-D3 postsinápticos en el cuerpo estriado. Por último y en mucha menos proporción, también se usan los inhibidores de la monoaminoxidasa B (MAO-B) porque prolongan y potencian la estimulación

dopaminérgica, y la Catecol-O-inhibidores de la metil transferasa (COMT) como complemento de la levodopa porque aumenta su vida media (Woitalla et al., 2020).

Aunque en los estadios iniciales de la EP la terapia farmacológica es útil, conforme avanza la enfermedad se desarrollan síntomas que son resistentes a estos medicamentos (Braak et al., 2003). Una alternativa para situaciones en las que aparece fluctuaciones motoras y resistencia al tratamiento farmacológico es la estimulación cerebral quirúrgica, si bien no es factible en todos los casos (Marín-Medina et al., 2018).

La falta de una terapia que evite la neurodegeneración junto a la complejidad de la enfermedad hace que los estudios sobre la EP se centren hoy en día en la búsqueda de nuevas direcciones terapéuticas, basadas en otros mecanismos de acción o en otras vías también relacionadas con este proceso. Es aquí donde nos interesa profundizar, ya que cada vez existen más indicios de que la enfermedad de Parkinson podría estar asociada a un estado de disbiosis en la microbiota intestinal.

2. LA MICROBIOTA INTESTINAL

La microbiota se entiende como la comunidad de microorganismos que habitan dentro de nuestro organismo o en su piel. De esta forma se crea un gran ecosistema con millones de formas que viven de manera comensalista, simbiótica o incluso parásita. El estado o la cantidad de microorganismos en nuestra microbiota puede influenciar en nuestro estado de salud, ayudando a mantener un estado saludable o bien generando o agravando diversas enfermedades. La microbiota se alberga en distintas localizaciones del cuerpo humano (el intestino, la cavidad oral, las fosas nasales, la vagina y la capa externa de la piel) y cada lugar tiene algunas especies características (Nguyen et al., 2017).

La microbiota intestinal humana está formada principalmente por bacterias, aunque también incluye arqueas, hongos, virus y otros organismos eucariotas simples. La población microbiana consta de unas 10^{14} bacterias, de entre 500 y 1000 especies distintas (Eckburg et al., 2005) con una biomasa comparable a la del cerebro humano, que ronda los 2kg. Dada su abundancia, la mayor parte de la actividad metabólica asociada a la microbiota es realizada por las bacterias (Cooper et al., 2022). En las últimas décadas, numerosas evidencias han resaltado la influencia de la microbiota intestinal en patologías que afectan al sistema digestivo o a otros sistemas, como las patologías neurodegenerativas.

El equilibrio de las bacterias que se encuentran de forma estable en nuestro organismo es conocido como “eubiosis”, entendiéndose así lo que habitualmente alberga una persona sana. En este estado las especies se relacionan con el huésped de forma comensal-mutualista,

beneficiándose ambos (Álvarez et al., 2021). La eubiosis aporta innumerables beneficios relacionados como el aumento de la biodisponibilidad de diferentes nutrientes o la mejora en el desarrollo de las funciones sensitivas y motoras del tracto intestinal.

Sin embargo, cuando hay un desequilibrio que altera el estado de eubiosis se conoce como “disbiosis”. Son cambios en la calidad o cantidad de la microbiota que pueden ocasionar patologías o agravarlas.

La dificultad reside en fijar unos valores que definan la “microbiota normal”, ya que son muchos los factores influyentes en cada individuo (Bäckhed et al., 2012). En la mayoría de las ocasiones la disbiosis implica un aumento de especies minoritarias o una disminución de las que más abundan, transformándose en patógenos oportunistas. Por ejemplo, la enfermedad inflamatoria intestinal suele implicar la pérdida de bacterias productoras de butirato como *Faecalibacterium*, *Roseburia* y *Eubacterium* (Sokol et al., 2008), que en algunas situaciones provoca un crecimiento excesivo de especies oportunistas como *Clostridioides difficile*, que se asocia a la colitis pseudomembranosa (Rodríguez et al., 2020). Desde los primeros años de la infancia podemos sufrir efectos perjudiciales en la microbiota intestinal, debido a una disbiosis materna que se haya transmitido. Influyen además otros factores individuales como el uso de antibióticos, el estrés, los factores genéticos, la dieta o el estilo de vida.

En las últimas décadas se han llevado a cabo numerosos estudios en busca de estrategias para favorecer el equilibrio de nuestra microbiota intestinal. En esta línea, cada vez está más extendido el uso de probióticos y prebióticos. De una forma más novedosa y en casos de mayor gravedad se trabaja en el trasplante fecal, consiguiendo así la mejoría deseada (Sampson et al., 2016).

OBJETIVOS

- **Objetivo general**

El objetivo general de este trabajo de fin de grado es analizar la relación existente entre la microbiota intestinal y la enfermedad de Parkinson, así como los factores que pueden influir sobre ellos y las posibles estrategias para mantener el equilibrio y así contribuir en el tratamiento para mitigar la enfermedad.

- **Objetivos específicos**

Para desarrollar el objetivo general me planteo los siguientes objetivos específicos:

1. Búsqueda de evidencias y antecedentes que relacionen las alteraciones de la microbiota con la EP.
2. Revisión de estudios realizados, tanto en humanos como en modelos animales, sobre alteraciones de la microbiota en EP.
3. Búsqueda de estudios que pongan de relieve la influencia de hábitos de vida en las alteraciones de la microbiota y su asociación con la EP.
4. Análisis de estrategias para mantener en equilibrio la microbiota intestinal con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes de EP.

METODOLOGÍA

- **Fuentes de datos utilizadas**

Este estudio se ha realizado a partir del análisis de una profunda búsqueda bibliográfica en la base de datos de literatura científica PubMed.

- **Palabras clave utilizadas**

Las palabras clave utilizadas, solas o en combinación, para realizar esta revisión bibliográfica han sido: microbiota intestinal, Parkinson, neuronas dopaminérgicas, α -sinucleína, inflamación, disbiosis, probióticos, tratamientos, degeneración neuronal.

- **Criterios de búsqueda**

Los artículos que se han usado para extraer la información necesaria han sido elegidos siguiendo criterios de actualidad, de los últimos 10 años, procurando escoger los artículos más recientes para que estén debidamente actualizados. También se han cogido otros artículos menos actuales pero que tienen una relevancia importante ya sea por su contenido, autor o citas. Las figuras o imágenes que se muestran en el trabajo se han obtenido de los artículos revisados, adaptando algunas en forma o idioma.

Finalmente, las citas bibliográficas y la bibliografía se han generado con el gestor bibliográfico Mendeley.

RESULTADOS

1. COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

Nuestro organismo está en contacto con un entorno no estéril desde sus primeros minutos de vida. En el parto natural, el primer contacto ocurre al atravesar la vagina con los géneros *Lactobacillus* y *Prevotella* (El-Sayed et al., 2021). Sin embargo, en los nacidos por cesárea tiene lugar a través de la piel con los géneros *Propionibacterium* y *Staphylococcus* (Dominguez-Bello et al., 2010). Este microbioma fetal adquiere un importante papel para el desarrollo del sistema inmunológico del bebé (Stinson et al., 2019). De esta forma, el cuerpo del recién nacido empezará a habituarse a la presencia de microorganismos extraños y aprenderá a regularlos. En cuanto a la microbiota intestinal, empieza a desarrollarse conforme aumenta el régimen de alimentación. Los primeros días de vida la leche materna ayuda al crecimiento de *Bifidobacterias*, viéndose muy afectados si la sustituimos por leche de fórmula. El gran cambio en la microbiota intestinal infantil se produce cuando se introducen los alimentos sólidos, al llevar a cabo el destete. Esto provoca un sistema polimicrobiano complejo, dejando atrás la comunidad de *Bifidobacterias*.

La composición de la microbiota intestinal en un adulto sano está formada por bacterias que pertenecen mayoritariamente a tres grandes filos, *Firmicutes*, *Bacteroidetes* y *Actinobacterias*, y que serán hasta diez veces más abundantes que las células somáticas y germinales de nuestro cuerpo. En su estado habitual se caracteriza por el predominio de especies potencialmente beneficiosas, pertenecientes en mayor parte a los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes*. Por otra parte, existen otras especies potencialmente patógenas pertenecientes a los filos *Proteobacterias*, *Actinobacterias*, *Fusobacterias* y *Verrucomicrobia*, que completan el 10% restante junto con algunas especies del dominio Arquea presentes en muy poca cantidad (Fig. 4). Cuando hablamos de desequilibrio habitualmente se deberá a desajustes en las *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, al ser las especies mayoritarias (Adak and Khan, 2019).

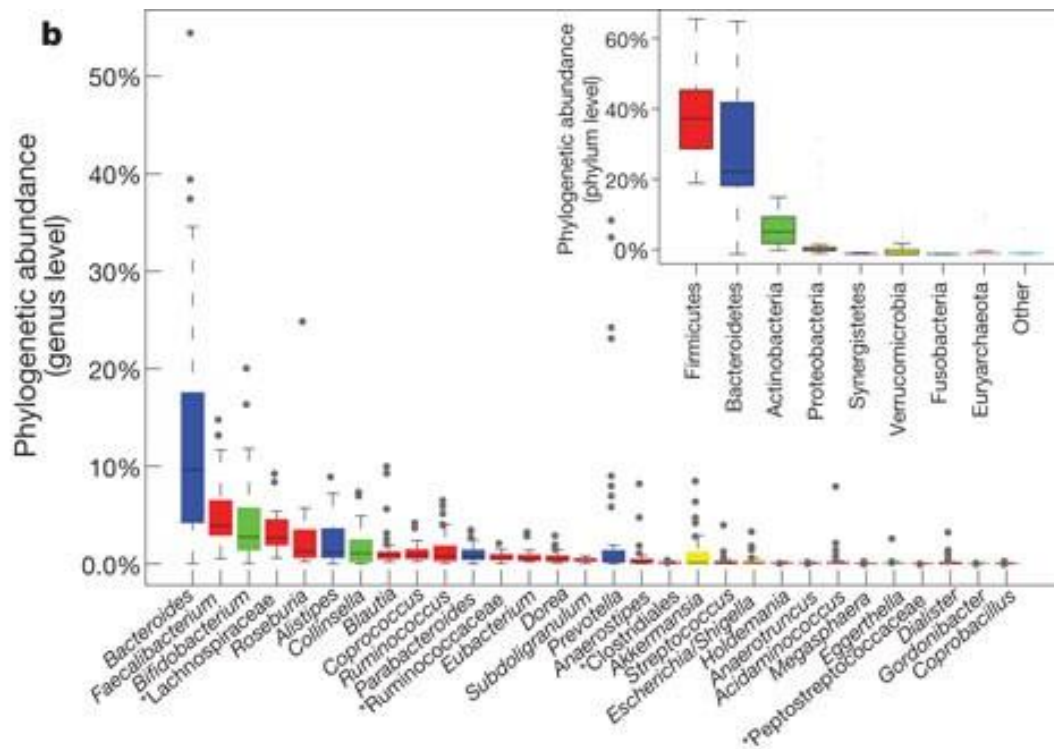


Figura 4. Abundancia filogenética de los géneros y filos más abundantes en nuestra microbiota intestinal. Figura adaptada de Arumugam et al., 2011.

La microbiota intestinal humana no solamente se forma de bacterias, sino que incluye también levaduras, fagos y protistas. Además, presenta una parte viral liderada por bacteriófagos que desarrollan un papel importante en el estado de eubiosis mediante el control de la proliferación de especies dominantes y la transferencia horizontal de genes. En cuanto a las levaduras, se identifican menos de 20 especies en el intestino de un adulto sano y se encuentra en unas 4 o 5 veces menos cantidad que las bacterias por lo que forman una comunidad con poca diversidad, aunque tengan tamaño celular y genoma mucho mayor. (Arumugam et al., 2011).

Esta composición de la que hablamos de forma general va variando a lo largo del tracto intestinal, aumentando en cantidad y complejidad al ir avanzando hasta llegar al máximo nivel en el intestino grueso. Esto se debe a que el pH es más neutro en esa zona, a diferencia con la acidez del estómago, y a que los sustratos pasan ahí mayor tiempo.

La composición de la microbiota ha sido siempre un asunto de gran interés en la comunidad científica, y en la actualidad el conocimiento de la microflora intestinal se ha desarrollado gracias a la utilización del ARN ribosomal 16S (Wang et al., 2020). A continuación, podemos ver una tabla que resume la cantidad de bacterias y su variedad a lo largo del tracto intestinal humano (Tabla 1).

Estómago	10^4 UFC/g de contenido intestinal	<i>Helicobacter pylori</i> (Filo: <i>Proteobacteria</i>) <i>Lactobacillus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>) <i>Streptococcus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>)
Duodeno	10^3 - 10^4 UFC/g de contenido intestinal	<i>Bacteroides</i> (Filo: <i>Bacteroidetes</i>) <i>Lactobacillus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>) <i>Streptococcus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>) <i>Staphylococcus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>)
Yeyuno	10^5 - 10^7 UFC/g de contenido intestinal	<i>Bacteroides</i> (Filo: <i>Bacteroidetes</i>) <i>Lactobacillus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>) <i>Streptococcus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>) <i>Bacillus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>)
Íleon	10^7 - 10^8 UFC/g de contenido intestinal	<i>Bacteroides</i> (Filo: <i>Bacteroidetes</i>) <i>Clostridium</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>) <i>Enterobacteriaceae</i> (Filo: <i>Proteobacteria</i>) <i>Enterococcus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>) <i>Lactobacillus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>) <i>Veillonella</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>)
Colon	10^{10} - 10^{11} UFC/g de contenido intestinal	<i>Bacteroides</i> (Filo: <i>Bacteroidetes</i>) <i>Bacillus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>) <i>Bifidobacterium</i> (Filo: <i>Actinobacteria</i>) <i>Clostridium</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>) <i>Enterococcus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>) <i>Eubacterium</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>) <i>Fusobacterium</i> (Filo: <i>Fusobacteria</i>) <i>Peptostreptococcus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>) <i>Ruminococcus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>) <i>Streptococcus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i>)

Tabla 1. Microorganismos predominantes en el tracto gastrointestinal humano.

Imagen modificada de Tinahones, 2017.

Una vez nuestro sistema inmunitario se desarrolla, adquirimos la capacidad para mantener el equilibrio de los microorganismos que habitan en nuestro cuerpo. Cuando esto no ocurre, habrá cambios en la cantidad o composición de nuestra microbiota ocasionando la disbiosis (Al-Rashidi, 2022). La disbiosis intestinal altera la integridad de la barrera intestinal, provocando el paso de patobiontes y metabolitos tóxicos a la circulación sistémica. Esto lleva a una activación inflamatoria desregulada que afecta de forma sistémica, pudiendo incluso afectar al sistema nervioso central (SNC) (Chitnis and Weiner, 2017) contribuyendo a la disfunción y muerte neuronal.

Para entender esto debemos remontarnos a los estudios que confirman una comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro (Luan et al., 2019), llamada eje intestino-cerebro.

2. COMUNICACIÓN INTESTINO-SNC

Las vías de comunicación entre intestino y SNC podrán ser rutas directas o indirectas. La primera sería la vía neural que incluye la comunicación a través del nervio vago y el sistema nervioso entérico (SNE). Entre las rutas indirectas estarían las vías inmunitarias (producción de citoquinas) o vías neuroendocrinas (secreción de hormonas por las células epiteliales intestinales y cortisol por el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal).

Teniendo en cuenta la abundancia de la microbiota en el intestino, es lógico pensar que la microbiota intestinal y el cerebro pueden influirse mutuamente (Fig. 5). Por un lado, la comunicación bidireccional microbiota intestinal-cerebro está mediada por el nervio vago que transmite información tanto del tracto gastrointestinal al SNC, como de vuelta desde el SNC al intestino para modular la motilidad intestinal, la liberación de neurotransmisores y el tono inmunitario intestinal (Forsythe et al., 2014). Además, en la homeostasis intestinal y la regulación inmunitaria intestinal también participa e influye la rama simpática del sistema nervioso autónomo (de Jonge, 2013).

Por su parte, la microbiota intestinal o derivados de las bacterias afectan significativamente a estas rutas. La propia microbiota intestinal puede sintetizar o modular la síntesis de varios neurotransmisores como dopamina (DA), serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) y ácido gamma-aminobutírico (GABA) (Sarkar et al., 2016; Barrett et al., 2012). Además, algunos productos derivados del metabolismo bacteriano como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y los catabolitos de aminoácidos de la dieta pueden influir en el metabolismo del huésped y conducir a la producción de metabolitos con propiedades neuroactivas (Erny et al., 2015). Finalmente, los componentes bacterianos como el lipopolisacárido (LPS) pueden impulsar la neuroinflamación (Wang et al., 2021). Estos mediadores pueden atravesar la BBB y controlar el desarrollo y activación de las células inmunes del cerebro, como la microglía. Después de activarse, la microglía modulará la vigilancia inmunitaria, la poda sináptica y la eliminación de desechos.

Por otro lado, el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (eje HPA) es otra vía de comunicación bidireccional a través de la cual los microorganismos intestinales pueden influir en la respuesta central a los desafíos de estrés físico y psicológico. Así, el eje HPA puede suprimir la activación de la microglía e influir en la liberación de citocinas y el tráfico de monocitos desde la periferia hasta el cerebro (Foster et al., 2017).

A través de todas estas vías, la microbiota intestinal ejerce un papel importante por el que puede estar involucrado en las etapas críticas del neurodesarrollo y trastornos neurodegenerativos. En los primeros años de vida, la microbiota intestinal puede influir en la configuración de las redes neuronales implicadas en procesos cognitivo, emocional y social (Kelly

et al., 2017). Por otro lado, el envejecimiento se asocia con una reducción en la complejidad microbiana y una disbiosis asociada a enfermedades como la EP (Scheperjans et al., 2015).

Por todo ello, se ha llegado a considerar el intestino como el segundo cerebro (Guinane and Cotter, 2013).

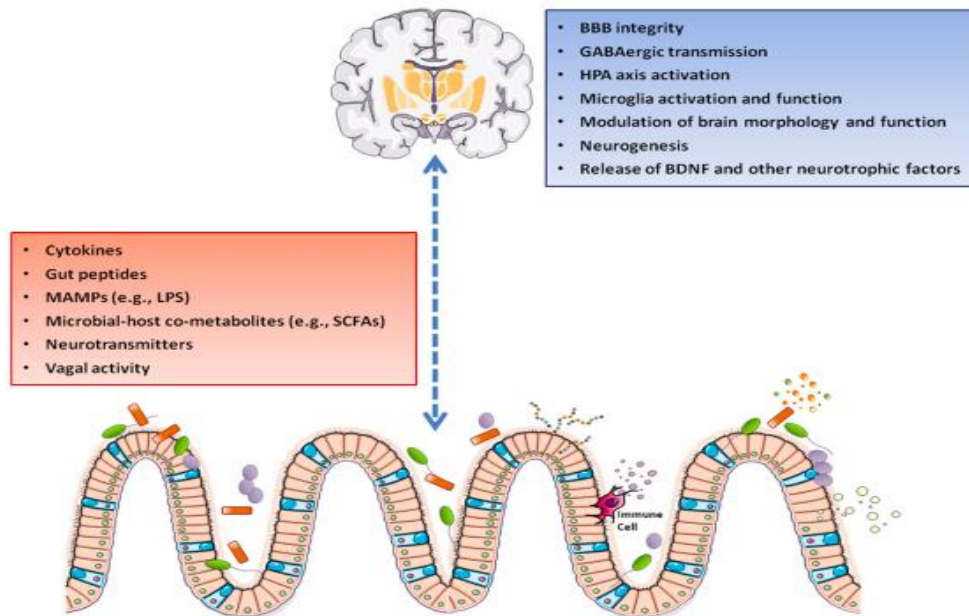


FIGURA 5. El eje intestino-cerebro respalda las interacciones entre la microbiota intestinal y el SNC a través de vías directas e indirectas, en las que participan la activación del nervio vago, la producción de citoquinas y la relación entre neuropéptidos/neurotransmisores y AGCC. Imagen de Calvani et al., 2018.

Esta comunicación se ve alterada en estados de disbiosis, que llevará a un cambio en la permeabilidad de la pared intestinal. Para comprender este proceso es necesario conocer previamente cómo se organizan la barrera epitelial y las uniones estrechas, su principal componente. Estas uniones son una estructura altamente compleja ubicada en la porción más apical de la membrana basolateral, compuesta por unas proteínas específicas que restringen el paso de sustancias o microorganismos al espacio paracelular, participando activamente en la señalización celular (García-Esquivel et al., 2020). Debajo de ellas tenemos las uniones de adherencia, implicadas en la señalización intracelular y la adhesión célula-célula. La microbiota contribuye en su formación, función y mantenimiento a lo largo del tracto gastrointestinal.

La disbiosis se acompaña de respuesta inflamatoria intestinal y la subsecuente alteración de la permeabilidad intestinal (Al-Asmhakh et al., 2015) (Fig. 6). Esta alteración permitirá que pasen al torrente sanguíneo mediadores proinflamatorios como citoquinas o el LPS, componente de la pared celular de bacterias Gram (-). De esta forma se genera una respuesta inflamatoria

sistémica de baja intensidad que podrá provocar una cascada de mecanismos que alterando la permeabilidad de la BBB alcancen al SNC y conllevar a una neuroinflamación crónica producida por la acumulación excesiva de linfocitos, citocinas y quimiocinas (Pérez-Martínez and Puente-Muñoz, 2020). La neuroinflamación implica la inducción de respuesta inmunitaria innata, lo cual supone la activación de una cascada tóxica que contribuye al estrés oxidativo y la acumulación de proteínas mal plegadas cerca de las neuronas desembocando en un punto de muerte neuronal sin retorno (Schwartz and Baruch, 2014).

Al hablar de neuroinflamación y disbiosis hay que resaltar el papel de las células microgliales del SNC, ya que se ha demostrado que las alteraciones de la microbiota tienen a corto y largo plazo un efecto sobre la función microglial (Thion et al., 2018). La microglía son macrófagos que constituyen la primera línea de defensa inmunitaria del SNC, desempeñando un importante papel en el funcionamiento de nuestro cerebro y asociada a la progresión de algunas enfermedades neurodegenerativas como la EP. Se ha comprobado que ratones con una microbiota en estado de disbiosis presentan un mayor número y longitud en las ramificaciones microgliales en comparación con otros ratones con una microbiota normal (Sampson et al., 2016). Estas características morfológicas son indicativas de la influencia de las bacterias intestinales sobre las células inmunitarias del cerebro (Erny et al., 2015).

Cabe resaltar, como ya hemos comentado, que entre los mecanismos fisiopatológicos asociados a la EP están la respuesta inflamatoria, el estrés oxidativo y como consecuencia la acumulación de proteínas mal plegadas. Por lo tanto, es importante mantener en equilibrio la microbiota para que no se altere la permeabilidad intestinal y conlleve a la inflamación sistémica.

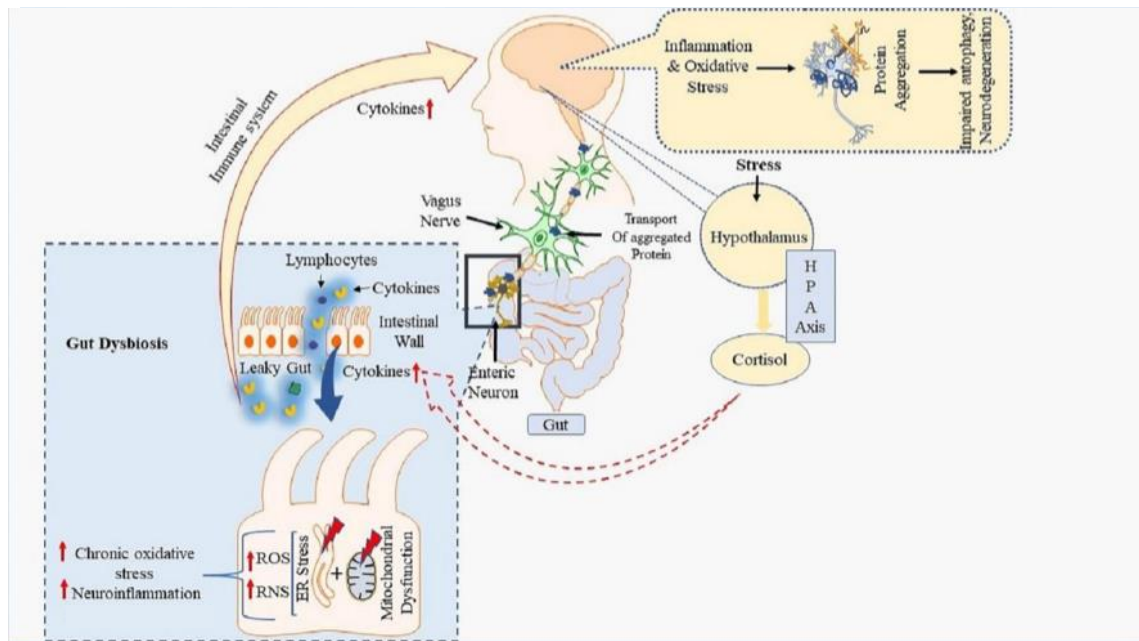


Figura 6. Comunicación bidireccional entre la microbiota intestinal y el cerebro. En la vía indirecta, la disbiosis intestinal provoca estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y respuesta inflamatoria a nivel intestinal que llevará a un aumento de la permeabilidad. Esta situación conlleva un aumento de citoquina y mediadores inflamatorios que pueden pasar al torrente sanguíneo. Por otro lado, la imagen también recoge la vía directa de comunicación, a través del nervio vago. Figura de Chidambaram et al., 2022.

En cuanto a la relación causal de la microbiota intestinal con la EP, hay que destacar la relevancia que en las últimas décadas ha adquirido la teoría de Braak, que sitúa el origen de la EP en el SNE y su posterior propagación desde el intestino a través del nervio vago hasta el tronco encefálico (Braak et al., 2003). Como ya comentamos anteriormente, la patogénesis de la EP se caracteriza por la acumulación de depósitos de α -sinucleína y ubiquitina en los LB de las neuronas dopaminérgicas del cerebro medio. Braak establece que un posible patógeno o proteína relacionado con la patogénesis de la EP puede migrar vía nervio vago desde el SNE hasta el núcleo motor dorsal en el tronco encefálico (Braak et al., 2003). Este paso tendría lugar mediante transmisión trans-sináptica al núcleo motor dorsal del nervio vago, y desde el vago hasta la SNpc de la parte inferior del tronco encefálico a través del transporte axonal retrógrado para finalizar en otras localizaciones del SNC (Peelaerts et al., 2015).

En esta línea, los estudios en modelos animales han sugerido la posibilidad de que los agregados intestinales de α -sinucleína se propagan de manera similar a un prion a través del nervio vago (Angot et al., 2010) hacia la parte inferior del tronco encefálico, y finalmente a las áreas corticales del cerebro y viceversa. Un prion es una proteína mal plegada capaz de transmitir su forma mal plegada a otras variedades de la misma proteína, siendo considerados

agentes infecciosos. Que esto ocurra también en humanos recibe cada vez más apoyos, por lo que se ha estudiado cómo es la evolución de un paciente con EP que ha recibido trasplante intracerebral. Así, se ha observado la existencia de LB en las neuronas injertadas en humanos, que hace pensar que la α -sinucleína se transmite desde el cerebro huésped a las neuronas injertadas con un mecanismo similar al prion, mediante reclutamiento de α -sinucleína endógena y agregados mal plegados (Olanow et al., 2003). En este contexto, las conexiones neuronales entre el SNE y el SNC pueden actuar como conductos para la propagación bidireccional de la enfermedad. Además, el eje neuroendocrino también puede actuar como puerta de entrada para patógenos o toxinas que desencadenan la acumulación y transmisión de α -sinucleína de manera similar a los priones, ya que conectan la luz intestinal y el sistema nervioso.



Figura 7. Factores que afectan a la acumulación y transporte de α -sinucleína al cerebro. Figura modificada de Metta et al., 2022.

3. ALTERACIONES DE LA MICROBIOTA EN EP EN MODELOS ANIMALES Y HUMANOS

Las alteraciones de la microbiota se han convertido en un importante punto de estudio a la hora de diagnosticar la EP de forma precoz, ya que antes del desarrollo clínico de la enfermedad se producen una amplia gama de síntomas no motores característicos y se ha observado una relación entre estos y determinados cambios en la microbiota. Entre los síntomas no motores se incluyen alteraciones gastrointestinales que van desde la disfagia hasta el estreñimiento, y que hicieron pensar en un posible papel del intestino en el desarrollo de la EP. El estreñimiento

es un síntoma prodrómico que se puede detectar varios años antes del diagnóstico clínico, lo que sugiere que puede ser un marcador de susceptibilidad.

En relación a cambios intestinales y EP, Braak demostró la presencia patológica de α -sinucleína en el plexo mientérico gástrico y plexo submucoso en la EP, así como inclusiones de α -sinucleína en biopsias de colon de 2 a 5 años antes del inicio clínico (Braak et al., 2003). En la actualidad hay una amplia variedad de trabajos que han mostrado evidencias, tanto en modelos animales como en humanos, de que las alteraciones en la microbiota intestinal y el estado inflamatorio son cofactores importantes involucrados en la EP.

En primer lugar, se desarrollaron los estudios en animales. En cuanto a la composición de la mucosa intestinal de ratones, la abundancia relativa de los filos *Bacteroidetes* y *Firmicutes* se ve aumentada en el grupo con EP, a diferencia de las *Bifidobacterias* y *Actinobacterias* que se disminuyen (Pérez-Pardo et al., 2017). Asimismo, se ha demostrado que eliminar parte de la microbiota intestinal con antibióticos hace mejorar el curso de la enfermedad al reducir los patobiontes que puedan afectar negativamente. En contraposición, los ratones que han recibido trasplante de la microbiota fecal (TMF) de donantes con EP han mostrado una evolución empeorada, lo que hace pensar la existencia de microorganismos promotores de enfermedades específicos (Sampson et al., 2016).

Como ya se ha comentado, un desbalance en la microbiota podría permitir el paso al torrente de componentes proinflamatorios y estos generar una respuesta inflamatoria sistémica que conduzca a la neuroinflamación y la acumulación de α -sinucleína que contribuye a la neurodegeneración de la EP (Wang et al., 2021) (Fig. 8). La inflamación sistémica puede aumentar las especies reactivas del oxígeno, la activación de la microglía y la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en el cerebro a través de factores inflamatorios periféricos. Actualmente está ampliamente aceptado que existe una relación bidireccional entre inflamación periférica y degeneración dopaminérgica. En esta línea se ha demostrado en estudios murinos que la inyección periférica de LPS aumentó la expresión de citoquinas proinflamatorias en el cerebro y la activación de la microglía en la sustancia negra (SN) a través de la vía de señalización proinflamatoria NLRP3-IL-1 β , lo que provocó también la neurodegeneración (Zhao et al., 2020). Otros grupos de estudio afirman que con una sola inyección sistémica de LPS se produce una respuesta neuroinmune persistente, que meses después resulta en la degeneración neuronal (Qin et al., 2007).

En humanos, los pacientes con EP también muestran modificaciones en la composición de su microbiota intestinal durante el transcurso de la enfermedad (Scheperjans et al., 2015). Los análisis fecales han demostrado un aumento de las familias *Enterobacteriaceae* y *Lactobacillaceae*, en contra de una disminución importante de *Bacteroidetes* y *Prevotallaceae*

(Hopfner et al., 2017). El estudio profundizado de estas bacterias ha demostrado que los pacientes con EP suelen tener mayor cantidad de bacterias proinflamatorias como los géneros *Ralstonia* y *Faecalibacterium*, y una menor proporción de antiinflamatorias como los géneros *Blautia* o *Roseburia* (Chidambaram et al., 2022).

ESTUDIO	MICROBIOTA INTESTINAL	CORRELACIÓN CLÍNICA
Keshavarzian et al., 2015.	<i>Lachnospiraceae</i> ↓	Duración de la EP
Scheperjans et al., 2015.	<i>Prevotellaceae</i> ↓	EP de grado 3
Heintz-Buschart et al., 2018.	<i>Anaerotruncus, Clostridium,</i> ↑ <i>Lachnospiraceae</i> ↑	Síntomas motores
Lin et al., 2019.	<i>Pasteurellaceae</i> ↓	Inicio temprano
Qian et al., 2018.	<i>Bifidobacterium</i> ↑ <i>Clostridium, Escherichia, Shigella</i> ↑	Problemas cognitivos Duración
Barichella et al., 2019.	<i>Lactobacillaceae</i> ↓ <i>Lachnospiraceae</i> ↑	Síntomas motores
Pietrucci et al., 2019.	<i>Enterobacteriaceae</i> ↓ <i>Lachnospiraceae</i>	Trastorno de la marcha

Tabla 2. Modificaciones de la composición de la microbiota intestinal en la EP según distintos estudios, así como su correlación clínica en humanos.

Para un estudio más profundo de la influencia de los microorganismos en la EP se han realizado análisis utilizando LEFSe. Esta es una herramienta de búsqueda de biomarcadores de alta dimensión utilizado con el fin de identificar elementos genómicos (como genes, vías y taxonomías) que caracterizan dos o más grupos. El análisis ha identificado a 33 marcadores de bacterias intestinales que muestran diferencias entre taxones de pacientes con EP e individuos sanos. Así, se identificaron ocho géneros característicos (*Parabacteroides*, *Akkermansia*, *Coprococcus*, *Bilophila*, *Collinsella*, *Methanobrevibacter*, *Eggerthella* y *Adlercreutzia*) cuya proliferación se asocia a la progresión de la EP (Zhang et al, 2020).

En esta asociación entre mediadores inflamatorios sistémicos y microbiota intestinal, asociado a EP, se ha descrito una relación directa entre abundancia de los géneros *Bacteroides* y *Verrucomicrobia* y niveles plasmáticos de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interferón gamma (IFN- γ), respectivamente (Campos-Peña et al., 2017).

Sin embargo, aunque los resultados relativos a estos hallazgos son muy heterogéneos debido a diversos factores, recientes metaanálisis sugieren que la disbiosis intestinal en EP se caracteriza principalmente por niveles reducidos de bacterias productoras de AGCC (Sun et al.,

2018). Los AGCC son compuestos que juegan un papel importante en la integridad de la mucosa intestinal y tienen efectos antiinflamatorios, por lo que serán de gran relevancia en la fisiopatología de la EP (Metta et al., 2022). Otro factor que debe tenerse en cuenta al investigar la composición de la microbiota intestinal en la EP es la capacidad de algunas cepas bacterianas para metabolizar la levodopa, principalmente a través de la tirosina decarboxilasa, como *Enterococcus faecalis*, que provocará la necesidad de aumentar la dosis de levodopa en el tratamiento (Sun et al., 2018).

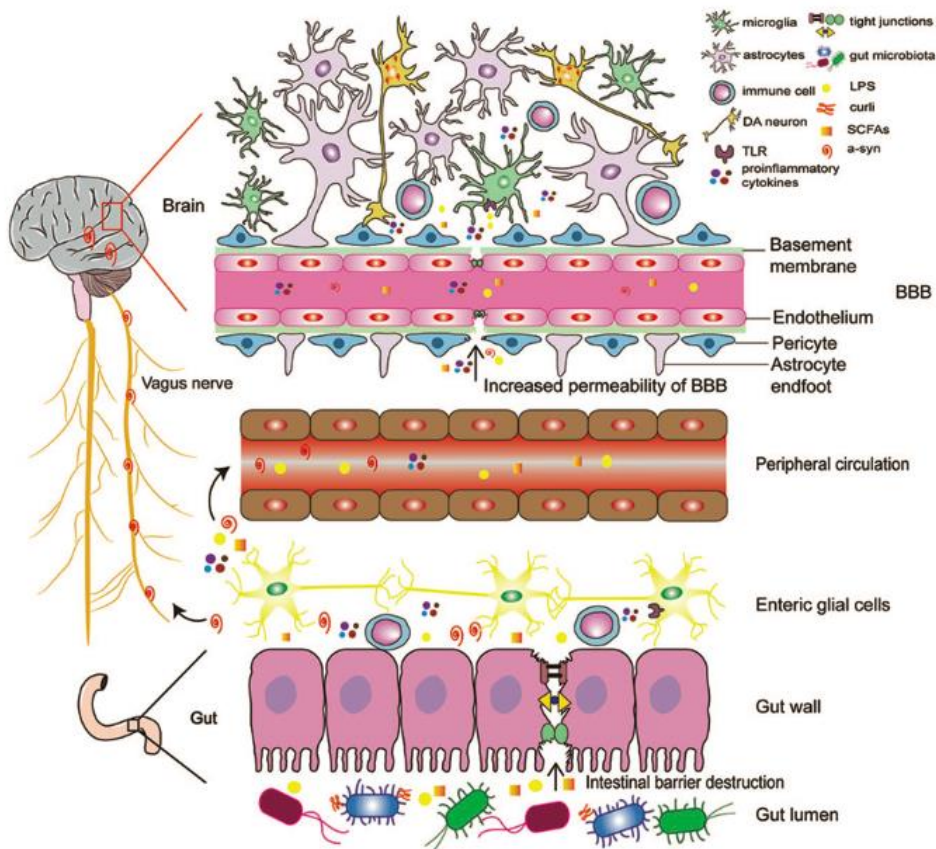


Figura 8. En esta figura se muestra el posible mecanismo inflamatorio que relaciona los cambios en la microbiota intestinal y el cerebro en EP. La microbiota intestinal y sus metabolitos o componentes (ej. LPS) están involucrados en la inflamación intestinal y la desregulación de la integridad de la mucosa intestinal. La inflamación intestinal y la alteración de la permeabilidad permiten el paso a la circulación de mediadores (LPS, citoquinas, α -sinucleína, etc) que a través de una respuesta inflamatoria periférica alteran la permeabilidad de la BBB y generan una respuesta neuroinflamatoria con activación microglial. Además, la inflamación intestinal puede alterar la α -sinucleína y esta pasar vía vago y expandirse en forma de prion. Figura tomada de Wang et al., 2021.

Dentro de los estudios que confirman la existencia de una cadena que nos lleva desde la microbiota intestinal hasta la degradación neuronal también hay que citar que la inflamación periférica inducida por *Porphyromonas gingivalis* desencadenó en la activación microglial que redujo las neuronas dopaminérgicas de la SN en un modelo murino de EP asociado a mutaciones en el LRRK2 (Feng et al., 2020). Asimismo alteraciones del sistema gastrointestinal como el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, es más prevalente en pacientes con EP (Bhattarai, 2018), mientras que otras como infección por *Helicobacter pylori* está asociada con una mayor severidad de la disfunción motora, una disminución de la dopamina y un aumento de los síntomas de EP.

Como se recoge en la tabla 2, las alteraciones en la composición de la microbiota intestinal pueden provocar respuestas específicas que se correlacionen directamente con síntomas motores y no motores. Así, una afectación prodrómica de la EP como es el trastorno idiopático del sueño en la fase REM, se asocia a un aumento del 80% de los géneros *Anaerotruncus* y *Bacteroides* con respecto a la microbiota habitual (Matheoud et al., 2019). De manera similar, otros estudios en pacientes con EP mostraron una disminución en la abundancia de la familia *Prevotellaceae* y un aumento en la abundancia de la familia *Enterobacteriaceae* y el género *Bacteroides* que se correlacionaron con los síntomas motores (Martínez-Martín et al., 2007). Por ejemplo, los pacientes con el subtipo de EP sin temblor mostraron una mayor abundancia de *Bacteroides* que los pacientes con el subtipo de temblor (Li et al., 2008). Por lo tanto, basándose en el fenotipo clínico de la EP, la microbiota intestinal puede ser utilizada como un objetivo potencial para prevenir o tratar los síntomas de la EP.

Podríamos concluir con que la modulación de la microbiota intestinal es una diana terapéutica interesante para el tratamiento de la EP, reduciendo las bacterias más abundantes en enfermos de Parkinson y aumentando las de personas sanas (Drouin-Ouellet and Cicchetti, 2012).

4. INFLUENCIA DE HÁBITOS DE VIDA EN LAS ALTERACIONES

Debido a que el diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas normalmente se hace en etapas tardías, es relevante tener en cuenta los factores que pueden influir en las mismas como el tabaco, la dieta o la contaminación ambiental. La composición de nuestra microbiota intestinal puede verse modificada por nuestros hábitos de vida, pudiendo servir de ayuda en pacientes con EP para alcanzar el estado de mayor eubiosis posible.

La dieta es el mayor punto de influencia que afecta a nuestra microbiota intestinal. El patrón dietético actual se caracteriza por ser hiperproteico, alto en consumo de alimentos ultraprocesados y reducido en fibra y vegetales. Los alimentos ultraprocesados se definen como formulaciones preparadas para ser directamente consumidas, elaboradas a partir de sustancias refinadas, con una cuidada combinación de azúcares simples, sal, grasas y aditivos. Se formulan principalmente a partir de ingredientes industriales y entre ellos están las bebidas azucaradas, snacks o las conocidas como “comidas rápidas”. El uso continuado de azúcares simples y grasas derivadas de esta alimentación provoca alteraciones en la microbiota, que suponen aún mayor daño en individuos que consumen poca fibra (Klimenko et al., 2018). El aumento del consumo de hidratos de carbono simples en lugar de complejos o fibra provocan la reducción de las *Bifidobacterias* y *Clostridium* (Lopez-Legarrea et al., 2014), así como al aumento de las *Lactobacillus* y *Faecalibacterium* (Endo et al., 2011). De igual forma, el filo *Firmicutes* crece sustancialmente con estas dietas, reduciendo al *Bacteroidetes* y provocando la disbiosis y pérdida de nichos microbianos específicos en el intestino. Otro gran problema es el consumo excesivo de grasas saturadas, ya sean ultraprocesadas o en dietas hiperproteicas ricas en este tipo de nutriente. Estas grasas saturadas están muy presentes en la carne roja, el aceite de palma, la mantequilla o el queso, que son alimentos muy recurrentes principalmente en la comida rápida. Las grasas saturadas hacen reducir el grupo de *Bacteroidetes*, *Verrucomicrobia*, *E. rectal*, *C. coccoide* y *Bifidobacteria*, además de aumentar *Firmicutes*, todo ello asociado a un aumento de citocinas proinflamatorias (Araújo et al., 2017). De igual modo, este tipo de dietas no equilibradas pueden influir en otras enfermedades como son la obesidad, la Diabetes Mellitus tipo 2, la hipercolesterolemia o en el desarrollo del cáncer.

Si nos centramos en la dieta mediterránea, que es la más seguida en nuestro país, una mayor adherencia está relacionada con menor prevalencia de la EP prodrómica en ancianos (Maraki et al., 2019). Esta dieta se basa en comidas a base de vegetales con pequeñas cantidades de carne, además de granos enteros, frutas y verduras frescas, abundante pescado y alimentos ricos en fibra. De gran importancia para el estado de eubiosis intestinal es la fibra, un componente vegetal rico en polisacáridos con un papel fundamental en el mantenimiento de la microflora intestinal. Los países que consumen una dieta rica en fibra presentan, comparados con los que tienen una “dieta occidental”, una menor incidencia de demencia en ancianos (Van de Rest et al., 2015).

La fibra dietética presenta además otro papel importante, ya que es el sustrato de la fermentación a partir del cual la microbiota intestinal genera AGCC. Los más destacados son el acetato, butirato y propionato, aprovechados por el epitelio intestinal como sustrato energético para mantener su integridad y función. Cambios en la absorción de los AGCC provocarán que se

modifique el pH del colon, ya sea por reducción en la dieta o por un estado de disbiosis (Den Besten et al., 2013). De igual forma, estudios demuestran que un mayor consumo de fibra en ratones se corresponde con una reducción en la inflamación del colon (Matt et al., 2018), que puede ser de gran ayuda en algunas patologías digestivas o del SNC. Aunque se necesitan más estudios para sacar conclusiones de peso, sí podemos afirmar que las dietas ricas en fibra o AGCC contribuyen a la homeostasis de la microbiota intestinal, lo que reducirá la probabilidad de sufrir alguna enfermedad neurodegenerativa como la EP (Martínez and Segura, 2020).

Además de contribuir a mantener la integridad de la mucosa intestinal, se ha atribuido a los AGCC un importante papel modulador en la neuroinflamación. Al hablar de AGCC principalmente debemos hacer hincapié en el butirato, ampliamente estudiado por ser un atractivo candidato terapéutico como inhibidor de la histona deacetilasa, ya que ha demostrado ser antiinflamatorio y mejora la memoria en modelos animales. En cuanto a la neuroinflamación, tras la administración de AGCC se observa un efecto antiinflamatorio sobre la microglía de ratones envejecidos, ya que es capaz de atenuar las citocinas proinflamatorias (Matt et al., 2018). De una forma similar, algunas investigaciones acusan al butirato de afectar a la metilación del ADN en varios tejidos periféricos (Szarc vel Szic et al., 2015). Por todo ello, dietas con abundancia de alimentos ricos en fibra como algunas verduras o los cereales son muy beneficiosas y necesarias para el organismo, ya que tienen un papel importante sobre el cerebro y el intestino (Fig. 9).

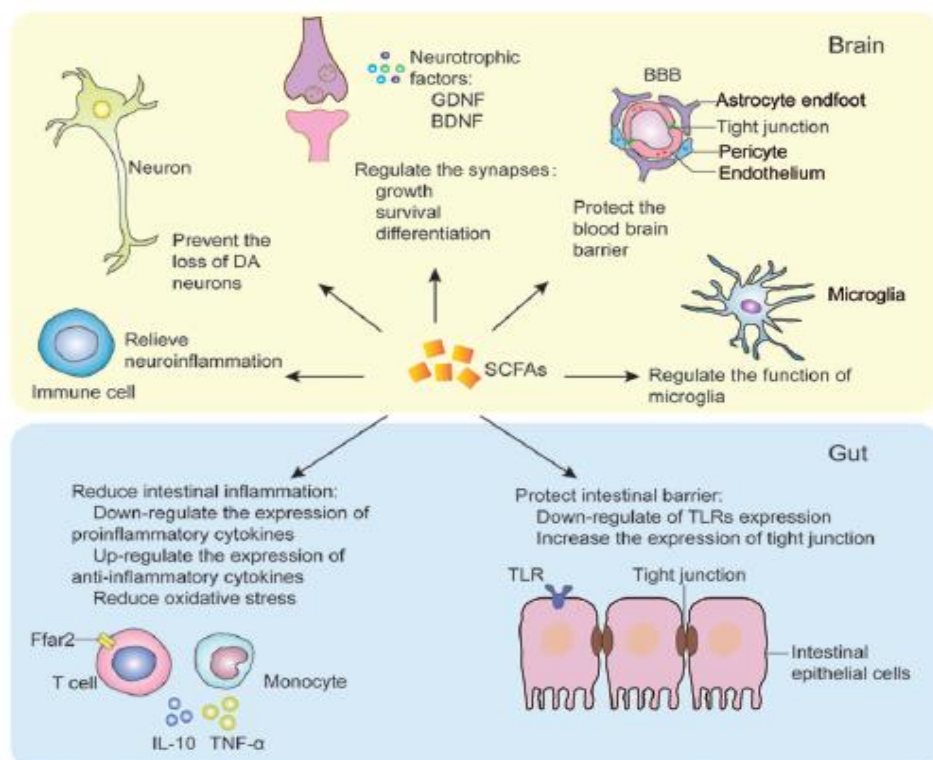


Figura 9. Mecanismo y papel de los AGCC en el eje microbiota-cerebro en EP. Con respecto al intestino pueden reducir la inflamación intestinal disminuyendo la expresión de citoquinas proinflamatorias o el estrés oxidativo, así como proteger la barrera intestinal. En el cerebro regulan la función de la microglía, disminuyen la neuroinflamación, previene pérdidas de neuronas dopaminérgicas, regula la sinapsis mediante el control de los factores neutróficos y protege la BBB. Figura tomada de Wang et al., 2021.

Los cigarrillos de tabaco son la principal causa de enfermedades prevenibles en el mundo, por lo que también debemos prestarle una atención especial. Según recientes estudios (Stewart et al., 2018), se ha comprobado que la microbiota intestinal de fumadores tiene mayor abundancia relativa de *Prevotella* y una menor de *Bacteroidetes*. Para investigar más a fondo las asociaciones entre la microbiota y los fumadores, se hizo un estudio (Benjamin et al., 2012) para cada grupo bacteriano en el que se introdujeron estas características. Se confirmó que fumar estaba fuerte y significativamente asociado con una mayor cantidad de *Bacteroides-Prevotella*. De hecho, tal diferencia hace posible diferenciar mediante amplificación del ADNr 16S a pacientes fumadores de no fumadores (Kobayashi and Fujiwara, 2013). Esta variación hace que la microbiota no se encuentre en equilibrio al sufrir hábito tabáquico, que se ve sumado al propio desequilibrio ocasionado por la EP.

Otro factor a tener en cuenta es la contaminación. Sustancias como el bisfenol A (BPA), un monómero plástico de gran volumen, incrementa los niveles de los géneros *Akkermansia* y *Methanobrevibacter* en el microbioma intestinal, con posibilidad de relación entre la exposición a dicho contaminante y un aumento injustificado de peso (Chiu et al., 2020). Algunos plastificantes presentes en los alimentos como los ftalatos, inhiben la síntesis de butirato (Lei et al., 2019) en nuestro organismo. La escasez de este metabolito provoca un importante desequilibrio en la homeostasis intestinal, la regulación inmune o la función neurológica.

Por último, cabe destacar el efecto que algunos fármacos puedan tener sobre la microbiota y su posterior comunicación al SNC. Los más perjudiciales son los antibióticos, ya que sabemos con certeza al tomarlos que tienen un efecto dañino sobre las bacterias intestinales, aunque estas sean beneficiosas para nuestro organismo (Ianiro et al., 2016). Algunos estudios confirman que los antibióticos de amplio espectro provocan alteraciones en niños y recién nacidos, como un aumento de la familia *Enterobacteriaceae* o disminución del género *Bifidobacterias* (Fouhy et al., 2012). De una forma más concreta, podríamos destacar el ejemplo clínico más llamativo de disbiosis causada por antibióticos, la infección por *Clostridium Difficile* (Chang et al., 2008). Esto ha ocurrido mayoritariamente en personas mayores debido al agotamiento de la diversidad de la microbiota producido por el antimicrobiano, así como por la posible inducción de *C. difficile* promovido por el ácido cólico en el intestino grueso. La terapia

más efectiva para esta patología ha sido el TMF, que restaurará el deterioro ocasionado. Aun así, los antibióticos no son los únicos medicamentos que pueden dañarla, ya que también se han comprobado efectos negativos de inhibidores de la bomba de protones, la metformina y algunos antipsicóticos.

El tratamiento más usado contra la EP se basa en levodopa combinada con agonistas de dopamina, que influye en la motilidad intestinal y puede afectar a la colonización de especies bacterianas específicas. Al perder las neuronas dopaminérgicas de la SN, los enfermos de EP tienen déficit de dopamina, por lo que es necesario administrarla en el tratamiento. La dopamina es el neurotransmisor catecolaminérgico más importante del SNC, que participa en la regulación de diversas funciones como la conducta motora, la emotividad o nuestro estado de ánimo, a través del sistema límbico. Debemos resaltar su importancia porque se han hecho estudios en animales que han demostrado que la dopamina o sus agonistas tienen un efecto inhibitor muscular, provocando una motilidad intestinal reducida. Por este motivo, la propia medicación del enfermo de Parkinson puede afectarle negativamente, ya que su uso de manera muy continuada puede llevar a una disbiosis intestinal (Metta et al., 2022).

5. ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA: PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS Y TRASPLANTE FECAL

En la búsqueda de estrategias para mejorar la calidad de vida y prevenir patologías los probióticos están adquiriendo una gran relevancia. La FAO y la OMS los definen como “microorganismos vivos que, administrados en dosis adecuadas, confieren efectos beneficiosos a la salud del consumidor” (Hill et al., 2014). A raíz de ciertas irregularidades consecuencias de su uso, “The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics” (ISAPP) ha regulado este asunto mediante cuatro condiciones que deben cumplir todos los microorganismos para ser considerados probióticos. Los requisitos son: mantener su estabilidad durante su administración, que los beneficios en el hospedador estén corroborados, que presenten una categoría taxonómica correcta y que su utilización sea segura.

Los ejemplos más comunes de probióticos son bacterias del género *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus* y *Enterococcus* (Kunes et al., 2016). De forma generalizada podemos decir que estos microorganismos deben su acción positiva a la mejora de la homeostasis intestinal e inmunitaria aportando un efecto beneficioso para la salud (Abenavoli et al., 2019), incluido el papel neuroprotector (Reid et al., 2011), reduciendo también la inflamación del SNE y la fuga intestinal. El primer ensayo clínico fue realizado en 2011 y concluyó que la leche fermentada enriquecida con *Lactobacillus casei Shirota* mejoró el estreñimiento

crónico en pacientes con EP (Cassani et al., 2011), lo que propicia el equilibrio de la microbiota intestinal.

A la hora de elegir qué probiótico tomar hay que tener constancia de las bacterias que están produciendo el desequilibrio en la microbiota intestinal, de no ser así, podemos encontrarnos con que proliferen bacterias perjudiciales. Por ejemplo, se sabe que hay cepas bacterianas de nuestra microbiota intestinal que pueden metabolizar levodopa mediante la tirosina descarboxilasa, principalmente la *Enterococcus faecalis*. Esta bacteria convierte la levodopa de forma prematura en el intestino delgado, produciendo dopamina que no llega al cerebro, por lo que necesitaríamos mayores dosis de levodopa para mantener la dosis terapéutica (Sun et al., 2018).

De gran interés son los estudios con la nueva formulación probiótica SLAB51 (una mezcla de los géneros *Bifidobacterias* y *Lactobacilos*) que han demostrado que puede contrarrestar los efectos perjudiciales de 6-OHDA tanto en modelos in vitro como in vivo (Castelli et al., 2020). SLAB51 ejerció efecto antiinflamatorio, restauró las vías pro-supervivencia y neuroprotectoras, protegió las neuronas dopaminérgicas y mejoró los trastornos del comportamiento. Estos hallazgos proponen esta mezcla probiótica como un candidato prometedor para la prevención o el tratamiento de la EP o como terapia adyuvante, confirmando que la modulación de la microbiota intestinal influye en diferentes vías pro-supervivencia, retrasando la progresión de la EP. En general, estos datos indican que el suplemento alimenticio de probióticos puede ser un tratamiento válido capaz de mejorar las funciones cerebrales e intestinales en la EP.

Aunque la línea que separa a ambos grupos está muy difusa, otro gran pilar de la terapia con microorganismos se basa en el uso de prebióticos. Se define como los nutrientes de la microbiota intestinal que dan lugar a cambios específicos en la composición y/o la actividad de la flora gastrointestinal, confiriendo así beneficios a la salud del huésped (Oliveira and González-Molero, 2016). Los principales incluyen lactosa, galacto-oligosacáridos, oligofruktosa o inulina, cuya función principal es estimular el crecimiento y la actividad de la microbiota beneficiosa en el tracto gastrointestinal, aportando así beneficios para la salud del huésped. Los estudios han demostrado que los prebióticos pueden normalizar eficazmente las anomalías y restaurar la pérdida de transportadores de dopamina inducida en el cuerpo estriado por rotenona (Pérez-Pardo et al., 2017). Además, concluyeron que la proliferación de la microbiota intestinal mediada por los prebióticos puede aumentar la expresión del BDNF a través de la participación de las hormonas intestinales, ya que producen metabolitos de la microbiota como los AGCC (Savignac et al., 2013).

Como nuevos productos cuyo uso está en aumento tenemos los simbióticos, que son aquellos que contienen una combinación de probióticos y prebióticos, ya que su efecto sinérgico

demuestra efectividad. La más popular es la mezcla de los géneros *Lactobacillus* o *Bifidobacterium* con fructooligosacáridos como el lactitol (Oliveira and González-Molero, 2016).

Una nueva vía de investigación es la de los posbióticos. Son cualquier sustancia liberada o producida a partir de los probióticos durante su estancia en el intestino, que ejerce un efecto beneficioso sobre el huésped, directa o indirectamente. No son microorganismos vivos, sino células microbianas inanimadas o fragmentos de células microbianas, por lo que tienen menos riesgos al usarse porque apenas hay posibilidad de que pueda derivar en una disbiosis mayor. Según los datos más recientes, los posbióticos tienen efectos pleiotrópicos, que incluyen propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias, antioxidantes y anticancerígenas (Żótkiewicz et al., 2020).

De una forma más reciente se están aplicando trasplantes fecales para estimular la microbiota, y reducir efectos perjudiciales de asociaciones causales entre la microbiota y patologías que aparentemente se desarrollan por otro motivo. El TMF consiste en la inoculación de material fecal de un paciente sano a un receptor enfermo, a través de un enema o rutas nasogástricas, nasoentéricas o endoscópicas. Con esto se pretende restaurar la diversidad normal de la microbiota intestinal mediante otra sana, de manera que las bacterias consigan desarrollarse hasta alcanzar el estado de eubiosis (Staley et al., 2017).

Como se ha citado previamente, algunas investigaciones afirman que los ratones trasplantados con microbiota de pacientes con EP mostraron una mayor agregación de α -sinucleína y disfunción motora en comparación con la de sujetos sanos (Sampson et al., 2016). Esto no hace más que confirmar la influencia que tiene la disbiosis en el desarrollo de la EP. Los probióticos personalizados o el TMF basados en el fenotipo clínico individual de la EP pueden funcionar como una nueva medida terapéutica que retrasa o previene la progresión de la EP (Bercik et al., 2011). Los datos disponibles de estudios en humanos son escasos y, por lo tanto, se requieren ensayos clínicos a largo plazo, doble ciego, aleatorizados y controlados para encontrar la eficacia clínica y la seguridad de estas modalidades terapéuticas en pacientes con EP.

CONCLUSIONES

Las principales conclusiones que se extraen del trabajo realizado son las siguientes:

1. La revisión bibliográfica ha permitido obtener información que confirma el creciente interés en el estudio de la relación entre microbiota intestinal y la enfermedad de Parkinson.

2. La microbiota intestinal tiene repercusión en el SNC del huésped, gracias al eje intestino cerebro y los mecanismos que los comunican.

3. Un desequilibrio en la composición de la microbiota intestinal, que se conoce como disbiosis, puede dar lugar a la neuroinflamación y degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la SNpc, principal mecanismo fisiopatológico de la EP.

4. Tanto en modelos animales como en humanos se han descrito modificaciones concretas en la microbiota que, comparadas con los controles, revelan que algunas especies son más propensas a sufrir alteraciones en la EP.

5. Estas alteraciones abren una ventana hacia nuevas estrategias terapéuticas encaminadas a mitigar los efectos negativos de la enfermedad, basándose mantener el equilibrio en la microbiota intestinal. Entre ellas, el uso de los probióticos, prebióticos o el TMF, han demostrado cierta eficacia.

6. Los diversos factores genéticos y ambientales afectan significativamente a la microbiota y a la propia EP, provocando variaciones en los resultados de los estudios realizados. Por ello, es necesario ampliar el número de pacientes en estudio, así como obtener más datos certeros sobre el tema de estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abenavoli L, Scarpellini E, Colica C, Boccuto L, Salehi B, Sharifi-Rad J, et al. Gut Microbiota and obesity: A role for probiotics. *Nutrients*. 2019;11(11):2690. <http://dx.doi.org/10.3390/nu11112690>.
2. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(3):473–93. <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4>.
3. Al-Rashidi HE. Gut microbiota and immunity relevance in eubiosis and dysbiosis. *Saudi J Biol Sci*. 2022;29(3):1628–43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.10.068>.
4. Al-Asmakh M, Hedin L, Pettersson S. Maternal microbiota regulate glucocorticoids levels and placental development in mice. *Endocr Abstr*. 2015; <http://dx.doi.org/10.1530/endoabs.37.oc5.1>.
5. Ali K, Morris HR. Parkinson’s disease: chameleons and mimics. *Pract Neurol*. 2015;15(1):14–25. <http://dx.doi.org/10.1136/practneurol-2014-000849>.
6. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Gut microbes and health. *Gastroenterol Hepatol (Engl Ed)*. 2021;44(7):519–35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastre.2021.01.002>.
7. Angot E, Steiner JA, Hansen C, Li J-Y, Brundin P. Are synucleinopathies prion-like disorders? *Lancet Neurol*. 2010;9(11):1128–38. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70213-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70213-1).
8. Araújo JR, Tomas J, Brenner C, Sansonetti PJ. Impact of high-fat diet on the intestinal microbiota and small intestinal physiology before and after the onset of obesity. *Biochimie*. 2017;141:97–106. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2017.05.019>.
9. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174–80. <http://dx.doi.org/10.1038/nature09944>.
10. Bäckhed F, Fraser CM, Ringel Y, Sanders ME, Sartor RB, Sherman PM, et al. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe*. 2012;12(5):611–22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2012.10.012>.
11. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol* 2020;27:27–42. <https://doi.org/10.1111/ene.14108>.

12. Barichella M, Severgnini M, Cilia R, Cassani E, Bolliri C, Caronni S, et al. Unraveling gut microbiota in Parkinson's disease and atypical parkinsonism: Gut Microbiota in PD. *Mov Disord*. 2019;34(3):396–405. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.27581>.
13. Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol* 2012;113:411–7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x>.
14. Benjamin JL, Hedin CRH, Koutsoumpas A, Ng SC, McCarthy NE, Prescott NJ, et al. Smokers with active Crohn's disease have a clinically relevant dysbiosis of the gastrointestinal microbiota. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(6):1092–100. <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.21864>.
15. Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*. 2011;141(2):599–609, 609.e1-3. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.04.052>.
16. Berganzo K, Tijero B, González-Eizaguirre A, Somme J, Lezcano E, Gabilondo I, et al. Síntomas no motores y motores en la enfermedad de Parkinson y su relación con la calidad de vida y los distintos subgrupos clínicos. *Neurología*. 2016;31(9):585–91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2014.10.010>.
17. Bhattarai Y. Microbiota-gut-brain axis: Interaction of gut microbes and their metabolites with host epithelial barriers. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(6):e13366. <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.13366>.
18. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2):197–211. [http://dx.doi.org/10.1016/s0197-4580\(02\)00065-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00065-9).
19. Calvani R, Picca A, Lo Monaco MR, Landi F, Bernabei R, Marzetti E. Of microbes and minds: A narrative review on the second brain aging. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5. <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2018.00053>.
20. Campos-Peña V, Toral-Rios D, Becerril-Pérez F, Sánchez-Torres C, Delgado-Namorado Y, Torres-Ossorio E, et al. Metabolic syndrome as a risk factor for Alzheimer's disease: Is A β a crucial factor in both pathologies? *Antioxid Redox Signal*. 2017;26(10):542–60. <http://dx.doi.org/10.1089/ars.2016.6768>.
21. Cassani E, Privitera G, Pezzoli G, Pusani C, Madio C, Iorio L, et al. Use of probiotics for the treatment of constipation in Parkinson's disease patients. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2011;57(2):117–21.

22. Castelli V, d'Angelo M, Lombardi F, Alfonsetti M, Antonosante A, Catanesi M, et al. Effects of the probiotic formulation SLAB51 in in vitro and in vivo Parkinson's disease models. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(5):4641–59. <http://dx.doi.org/10.18632/aging.102927>.
23. Castelli V, d'Angelo M, Quintiliani M, Benedetti E, Cifone MG, Cimini A. The emerging role of probiotics in neurodegenerative diseases: new hope for Parkinson's disease? *Neural Regen Res*. 2021;16(4):628–34. <http://dx.doi.org/10.4103/1673-5374.295270>.
24. Chang JY, Antonopoulos DA, Kalra A, Tonelli A, Khalife WT, Schmidt TM, et al. Decreased diversity of the fecal Microbiome in recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Infect Dis*. 2008;197(3):435–8. <http://dx.doi.org/10.1086/525047>.
25. Chidambaram SB, Essa MM, Rathipriya AG, Bishir M, Ray B, Mahalakshmi AM, et al. Gut dysbiosis, defective autophagy and altered immune responses in neurodegenerative diseases: Tales of a vicious cycle. *Pharmacol Ther*. 2022;231(107988):107988. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107988>.
26. Chitnis T, Weiner HL. CNS inflammation and neurodegeneration. *J Clin Invest*. 2017;127(10):3577–87. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI90609>.
27. Chiu K, Warner G, Nowak RA, Flaws JA, Mei W. The impact of environmental chemicals on the gut microbiome. *Toxicol Sci*. 2020;176(2):253–84. <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfaa065>.
28. Cooper E, Phan-Thien K-C, Lubowski D. The challenge of colorectal surgery in the elderly. *ANZ J Surg*. 2022;92(9):1974–5. <http://dx.doi.org/10.1111/ans.17912>.
29. de Jonge WJ. The gut's little brain in control of intestinal immunity. *ISRN Gastroenterol* 2013;2013:630159. <https://doi.org/10.1155/2013/630159>.
30. Den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud D-J, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res*. 2013;54(9):2325–40. <http://dx.doi.org/10.1194/jlr.R036012>.
31. Deuschl G, Beghi E, Fazekas F, Varga T, Christoforidi KA, Sipido E, et al. The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Public Health*. 2020;5(10):e551–67. [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30190-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30190-0).
32. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across

- multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(26):11971–5. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1002601107>.
33. Drouin-Ouellet J, Cicchetti F. Inflammation and neurodegeneration: the story “retolled.” *Trends Pharmacol Sci*. 2012;33(10):542–51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2012.07.002>.
34. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005;308(5728):1635–8. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1110591>.
35. El-Sayed A, Aleya L, Kamel M. Microbiota’s role in health and diseases. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021;28(28):36967–83. <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-021-14593-z>.
36. Endo A, Futagawa-Endo Y, Dicks LMT. Influence of carbohydrates on the isolation of lactic acid bacteria: Carbohydrates for enrichment isolation of LAB. *J Appl Microbiol* . 2011;110(4):1085–92. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2672.2011.04966.x>.
37. 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;18:965–77. <https://doi.org/10.1038/nn.4030>.
38. Feng Y-K, Wu Q-L, Peng Y-W, Liang F-Y, You H-J, Feng Y-W, et al. Oral *P. gingivalis* impairs gut permeability and mediates immune responses associated with neurodegeneration in LRRK2 R1441G mice. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):347. <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-020-02027-5>.
39. Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress* 2017;7:124–36. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2017.03.001>.
40. Forsythe P, Bienenstock J, Kunze WA. Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication. *Adv Exp Med Biol* 2014;817:115–33. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_5.
41. Fouhy F, Guinane CM, Hussey S, Wall R, Ryan CA, Dempsey EM, et al. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(11):5811–20. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00789-12>.
42. García-Esquivel N, González-López L, Vega-Campos IP, Medina-Barragán RA, Medina-Sánchez M de J, Salas-Medina DL, et al. Effect of microbiota on the physiology of blood-tissue barriers. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2020;58:486–93. <https://doi.org/10.24875/RMIMSS.M20000074>.

43. Gillies GE, Pienaar IS, Vohra S, Qamhawi Z. Sex differences in Parkinson's disease. *Front Neuroendocrinol.* 2014;35(3):370–84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.02.002>.
44. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6(4):295–308. <http://dx.doi.org/10.1177/1756283X13482996>.
45. Hariz M, Blomstedt P. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Intern Med* 2022;00:1–15. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/joim.13541>.
46. Harms AS, Ferreira SA, Romero-Ramos M. Periphery and brain, innate and adaptive immunity in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2021;141:527–45. <https://doi.org/10.1007/s00401-021-02268-5>.
47. Heintz-Buschart A, Pandey U, Wicke T, Sixel-Döring F, Janzen A, Sittig-Wiegand E, et al. The nasal and gut microbiome in Parkinson's disease and idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: Nose and Gut Microbiome in PD and iRBD. *Mov Disord.* 2018;33(1):88–98. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.27105>.
48. 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: Expert consensus document. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(8):506–14. <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>.
49. Hopfner F, Künstner A, Müller SH, Künzel S, Zeuner KE, Margraf NG, et al. Gut microbiota in Parkinson disease in a northern German cohort. *Brain Res.* 2017;1667:41–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2017.04.019>.
50. Ianiro G, Tilg H, Gasbarrini A. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: between good and evil. *Gut.* 2016;65(11):1906–15. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312297>.
51. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(8):795–808. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2019-322338>.
52. Kaidery N, Thomas B. Current perspective of mitochondrial biology in Parkinson's disease. *Neurochem Int.* 2018;117:91–113. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2018.03.001>.
53. Kelly JR, Minuto C, Cryan JF, Clarke G, Dinan TG. Cross talk: The Microbiota and neurodevelopmental disorders. *Front Neurosci* 2017;11:490. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00490>.

54. Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, Voigt RM, Naqib A, Forsyth CB, et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease: COLONIC MICROBIOTA IN PARKINSON'S DISEASE. *Mov Disord* 2015;30(10):1351–60. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.26307>.
55. Kordower JH, Olanow CW, Dodiya HB, Chu Y, Beach TG, Adler CH, et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain* 2013;136:2419–31. <https://doi.org/10.1093/brain/awt192>.
56. Kunes J, Pražienková V, Popelová A, Mikulášková B, Zemenová J, Maletínská L. Prolactin-releasing peptide: a new tool for obesity treatment. *J Endocrinol*. 2016;230(2):R51–8. <http://dx.doi.org/10.1530/joe-16-0046>.
57. Klimenko NS, Tyakht AV, Popenko AS, Vasiliev AS, Altukhov IA, Ischenko DS, et al. Microbiome responses to an uncontrolled short-term diet intervention in the frame of the citizen science project. *Nutrients*. 2018;10(5). <http://dx.doi.org/10.3390/nu10050576>.
58. Kobayashi T, Fujiwara K. Identification of heavy smokers through their intestinal Microbiota by data mining analysis. *Biosci Microbiota Food Health*. 2013;32(2):77–80. <http://dx.doi.org/10.12938/bmfh.32.77>.
59. Lei M, Menon R, Manteiga S, Alden N, Hunt C, Alaniz RC, et al. Environmental chemical diethylhexyl phthalate alters intestinal Microbiota community structure and metabolite profile in mice. *mSystems*. 2019;4(6). <http://dx.doi.org/10.1128/mSystems.00724-19>.
60. Li J-Y, Englund E, Holton JL, Soulet D, Hagell P, Lees AJ, et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nat Med*. 2008;14(5):501–3. <http://dx.doi.org/10.1038/nm1746>.
61. Lin C-H, Chen C-C, Chiang H-L, Liou J-M, Chang C-M, Lu T-P, et al. Altered gut microbiota and inflammatory cytokine responses in patients with Parkinson's disease. *J Neuroinflammation* 2019;16(1):129. <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-019-1528-y>.
62. Lopez-Legarrea P, Fuller NR, Zulet MA, Martinez JA, Caterson ID. The influence of Mediterranean, carbohydrate and high protein diets on gut microbiota composition in the treatment of obesity and associated inflammatory state. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2014;23(3):360–8. <http://dx.doi.org/10.6133/apjcn.2014.23.3.16>.
63. Luan H, Wang X, Cai Z. Mass spectrometry-based metabolomics: Targeting the crosstalk between gut microbiota and brain in neurodegenerative disorders. *Mass Spectrom Rev*. 2019;38(1):22–33. <http://dx.doi.org/10.1002/mas.21553>.

64. Maraki MI, Yannakoulia M, Stamelou M, Stefanis L, Xiromerisiou G, Kosmidis MH, et al. Mediterranean diet adherence is related to reduced probability of prodromal Parkinson's disease: Mediterranean Diet and Prodromal Parkinson's. *Mov Disord*. 2019;34(1):48–57. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.27489>.
65. Marín-Medina DS, Universidad Tecnológica de Pereira, Quintero-Moreno JF, Valencia-Vásquez A, Duque-Salazar C, Gil-Restrepo AF, et al. Estimulación cerebral profunda en enfermedad de Parkinson. *IATREIA* 2018;31:262–73. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.v31n3a04>.
66. Martínez-Martin P, Schapira AHV, Stocchi F, Sethi K, Odin P, MacPhee G, et al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord*. 2007;22(11):1623–9. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.21586>.
67. Martínez Leo EE, Segura Campos MR. Effect of ultra-processed diet on gut microbiota and thus its role in neurodegenerative diseases. *Nutrition*. 2020;71(110609):110609. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2019.110609>.
68. Matheoud D, Cannon T, Voisin A, Penttinen A-M, Ramet L, Fahmy AM, et al. Intestinal infection triggers Parkinson's disease-like symptoms in Pink1^{-/-} mice. *Nature*. 2019;571(7766):565–9. <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-019-1405-y>.
69. Matt SM, Allen JM, Lawson MA, Mailing LJ, Woods JA, Johnson RW. Butyrate and dietary soluble fiber improve neuroinflammation associated with aging in mice. *Front Immunol*. 2018;9:1832. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.01832>.
70. Metta V, Leta V, Mrudula KR, Prashanth LK, Goyal V, Borgohain R, et al. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: molecular pathology and implications of gut microbiome, probiotics, and fecal microbiota transplantation. *J Neurol*. 2022;269(3):1154–63. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-021-10567-w>.
71. Mustapha M, Mat Taib CN. MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease: A promising direction of therapeutic strategies. *Bosn J Basic Med Sci*. 2021;21(4):422–33. <http://dx.doi.org/10.17305/bjbms.2020.5181>.
72. Nguyen S, Baker K, Padman BS, Patwa R, Dunstan RA, Weston TA, et al. Bacteriophage transcytosis provides a mechanism to cross epithelial cell layers. *mBio*. 2017;8(6). <http://dx.doi.org/10.1128/mBio.01874-17>.
73. Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, Stoessl AJ, Sossi V, Brin MF, et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2003;54(3):403–14. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.10720>.

74. Oliveira G, González-Molero I. Actualización de probióticos, prebióticos y simbióticos en nutrición clínica. *Endocrinol Nutr.* 2016;63(9):482–94.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2016.07.006>.
75. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002 Spring;14(2):223–36; discussion 222. <http://dx.doi.org/10.1176/jnp.14.2.223>.
76. Peelaerts W, Bousset L, Van der Perren A, Moskalyuk A, Pulizzi R, Giugliano M, et al. α -Synuclein strains cause distinct synucleinopathies after local and systemic administration. *Nature.* 2015;522(7556):340–4.
<http://dx.doi.org/10.1038/nature14547>.
77. Pérez-Martínez DA, Puente-Muñoz AI. Bacterias, Endotoxinas y Neuroinflamación Crónica: ¿Una Etiopatogenia Para las Enfermedad de Alzheimer? *Rev Ecuat Neurol.* 2020;29(1):137–44. <http://dx.doi.org/10.46997/revecuatneurol29100137>.
78. Pérez-Pardo P, de Jong EM, Broersen LM, van Wijk N, Attali A, Garssen J, et al. Promising effects of neurorestorative diets on motor, cognitive, and gastrointestinal dysfunction after symptom development in a mouse model of Parkinson’s disease. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:57. <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2017.00057>.
79. Pietrucci D, Cerroni R, Unida V, Farcomeni A, Pierantozzi M, Mercuri NB, et al. Dysbiosis of gut microbiota in a selected population of Parkinson’s patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;65:124–30.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.06.003>.
80. Qian Y, Yang X, Xu S, Wu C, Song Y, Qin N, et al. Alteration of the fecal microbiota in Chinese patients with Parkinson’s disease. *Brain Behav Immun* 2018;70:194–202.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2018.02.016>.
81. Qin L, Wu X, Block ML, Liu Y, Breese GR, Hong J-S, et al. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia* 2007;55:453–62.
<https://doi.org/10.1002/glia.20467>.
82. Reid G, Younes JA, Van der Mei HC, Gloor GB, Knight R, Busscher HJ. Microbiota restoration: natural and supplemented recovery of human microbial communities. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(1):27–38. <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro2473>.
83. Rodríguez C, Romero E, Garrido-Sanchez L, Alcaín-Martínez G, Andrade RJ, Taminiau B, et al. Microbiota insights in *Clostridium difficile* infection and inflammatory bowel disease. *Gut Microbes.* 2020;12(1):1725220.
<http://dx.doi.org/10.1080/19490976.2020.1725220>.

84. Rodríguez PL. Diagnosis and medical treatment of the Parkinson's disease. *Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía*. 2020;10(1):e285.
<https://doi.org/10.22379/24224022244>.
85. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, et al. Gut Microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell*. 2016;167(6):1469-1480.e12.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.018>.
86. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PWJ. Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals. *Trends Neurosci* 2016;39:763–81.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.09.002>.
87. Savignac HM, Corona G, Mills H, Chen L, Spencer JPE, Tzortzis G, et al. Prebiotic feeding elevates central brain derived neurotrophic factor, N-methyl-D-aspartate receptor subunits and D-serine. *Neurochem Int*. 2013;63(8):756–64.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2013.10.006>.
88. 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: Gut Microbiota in Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2015;30(3):350–8.
<http://dx.doi.org/10.1002/mds.26069>.
89. Schwartz M, Baruch K. The resolution of neuroinflammation in neurodegeneration: leukocyte recruitment via the choroid plexus. *EMBO J*. 2014;33(1):7–22.
<http://dx.doi.org/10.1002/emboj.201386609>.
90. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*. 1997;388(6645):839–40.
<http://dx.doi.org/10.1038/42166>.
91. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux J-J, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(43):16731–6. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0804812105>.
92. Staley C, Khoruts A, Sadowsky MJ. Contemporary applications of fecal Microbiota transplantation to treat intestinal diseases in humans. *Arch Med Res*. 2017;48(8):766–73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2017.11.006>.
93. Stewart CJ, Auchtung TA, Ajami NJ, Velasquez K, Smith DP, De La Garza R 2nd, et al. Effects of tobacco smoke and electronic cigarette vapor exposure on the oral and gut

- microbiota in humans: a pilot study. *PeerJ*. 2018;6:e4693.
<http://dx.doi.org/10.7717/peerj.4693>.
94. Stinson LF, Boyce MC, Payne MS, Keelan JA. The not-so-sterile womb: Evidence that the human fetus is exposed to bacteria prior to birth. *Front Microbiol*. 2019;10:1124.
<http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2019.01124>.
95. Sun M-F, Zhu Y-L, Zhou Z-L, Jia X-B, Xu Y-D, Yang Q, et al. Neuroprotective effects of fecal microbiota transplantation on MPTP-induced Parkinson's disease mice: Gut microbiota, glial reaction and TLR4/TNF- α signaling pathway. *Brain Behav Immun*. 2018;70:48–60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2018.02.005>.
96. Szarc vel Szic K, Declerck K, Vidaković M, Vanden Berghe W. From inflammaging to healthy aging by dietary lifestyle choices: is epigenetics the key to personalized nutrition? *Clin Epigenetics*. 2015;7(1):33. <http://dx.doi.org/10.1186/s13148-015-0068-2>.
97. Thion MS, Low D, Silvin A, Chen J, Grisel P, Schulte-Schrepping J, et al. Microbiome influences prenatal and adult microglia in a sex-specific manner. *Cell* 2018;172:500-516.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.042>.
98. Tinahones FJ. La importancia de la microbiota en la obesidad. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2017;8. <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2017.Apr.394>.
99. Van de Rest O, Berendsen AA, Haveman-Nies A, de Groot LC. Dietary patterns, cognitive decline, and dementia: a systematic review. *Adv Nutr*. 2015;6(2):154–68. <http://dx.doi.org/10.3945/an.114.007617>.
100. Wakabayashi K, Tanji K, Odagiri S, Miki Y, Mori F, Takahashi H. The Lewy body in Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders. *Mol Neurobiol* 2013;47:495–508. <https://doi.org/10.1007/s12035-012-8280-y>.
101. Wang Q, Luo Y, Ray Chaudhuri K, Reynolds R, Tan E-K, Pettersson S. The role of gut dysbiosis in Parkinson's disease: mechanistic insights and therapeutic options. *Brain* 2021;144:2571–93. <https://doi.org/10.1093/brain/awab156>.
102. Wang W-J, Zhou Y-L, He J, Feng Z-Q, Zhang L, Lai X-B, et al. Characterizing the composition of intestinal microflora by 16S rRNA gene sequencing. *World J Gastroenterol*. 2020;26(6):614–26. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v26.i6.614>.
103. Woitalla D, Krüger R, Lorenzl S, Müller T, Oelwein G, Storch A, et al. The role of inhibitors of COMT and MAO-B in the therapy of Parkinson's disease. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2020;88:620–33. <https://doi.org/10.1055/a-1149-9308>.

104. 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.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.10.034>.
105. Zhao Z, Wang Y, Zhou R, Li Y, Gao Y, Tu D, et al. A novel role of NLRP3-generated IL-1 β in the acute-chronic transition of peripheral lipopolysaccharide-elicited neuroinflammation: implications for sepsis-associated neurodegeneration. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):64. <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-020-1728-5>.
106. Żółkiewicz J, Marzec A, Ruszczyński M, Feleszko W. Postbiotics-A step beyond pre- and probiotics. *Nutrients*. 2020;12(8):2189.
<http://dx.doi.org/10.3390/nu12082189>.

ABREVIATURAS

FAO	Food and Agriculture Organization
ISAPP	International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics
OMS	Organización Mundial de la Salud
EP	Enfermedad de Parkinson
LB	Cuerpos de Lewis
SN	Sustancia negra
SNpc	<i>Substantia nigra pars compacta</i>
SNE	Sistema nervioso entérico
LPS	Lipopolisacárido
AGCC	Ácidos grasos de cadena corta
TMF	Trasplante de la microbiota fecal