



Revisión

El eje microbiota-intestino-cerebro en la enfermedad de Parkinson

Microbiota-gut-brain axis in Parkinson's disease

Rubén Eduardo Asalde Ramos

Licenciado en Biología-Microbiología-Parasitología, Docente universitario, Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo, Chiclayo, Perú

Pedro Jorge Chimoy Effio, Biólogo, Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo, Lambayeque, Perú

Acceda a este artículo en siicsalud

www.siic.info/dato/experto.php/174373

Recepción: 21/4/2024 - Aprobación: 2/9/2024
 Primera publicación, www.siicsalud.com: 18/9/2024

Enviar correspondencia a: Rubén Eduardo Asalde Ramos Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo, Chiclayo, Perú
rasalde@usat.edu.pe

+ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.



<https://dx.doi.org/10.21840/siic/174373>



Abstract

Parkinson's disease is caused by the death process of dopaminergic neurons in the substantia nigra, pars compacta of the brain. Although its etiology is unknown, the finding of Lewy bodies, formed by alpha-synuclein, in the intestine suggests a source of microbial production that travels to the central nervous system, mainly through the pneumogastric nerve. To understand how the microbiota-gut-brain axis works and influences a healthy person or person with Parkinson's disease, a systematic review of scientific articles from the last five years was carried out in the Scopus database. It has been shown that the signaling network that regulates the microbiota-gut-brain axis in a bidirectional communication network is present during the neurodevelopment of the individual and at the onset of Parkinson's disease, therefore, the microbiota represents the entry point of internal factors that disrupt communication and neurological dysfunction. As the diversity of the microbiota changes at various stages of the individual's development for multiple reasons, such as diet, hygiene patterns, interaction with animals and parasites, and medication, among other factors; it is necessary to know the state of the current microbiota, understand its function in the enteric nervous system and its influence on the central nervous system, especially if it is the etiopathogenesis of neurodegenerative diseases. The discovery of diagnostic biomarkers and neuroprotective therapies holds the promise of significantly improving the quality of life for individuals with Parkinson's disease.

Keywords: microbiota-gut-brain axis, Parkinson's disease, microbiome, microbial production, vagus nerve

Resumen

La enfermedad de Parkinson es producida por un proceso de muerte de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, pars compacta del cerebro. Aunque su etiología es desconocida, el hallazgo de cuerpos de Lewy, constituidos por alfa sinucleína, en el intestino sugiere una fuente de producción microbiana que viaja hasta el sistema nervioso central, principalmente a través del nervio vago. Para comprender cómo funciona el eje microbiota-intestino-cerebro e influye en una persona sana o con enfermedad de Parkinson, se realizó una revisión sistemática de artículos científicos de los últimos cinco años en la base de datos Scopus. Se ha demostrado que la red de señalización que regula el eje microbiota-intestino-cerebro en una comunicación bidireccional está presente durante el neurodesarrollo del individuo y en el inicio de la enfermedad de Parkinson, por lo tanto, la microbiota representa la vía de entrada de factores internos que generan la disregulación de la comunicación y una disfunción neurológica. Como la diversidad de la microbiota cambia en diversas etapas del desarrollo del individuo por múltiples razones, como hábitos alimentarios, patrones de higiene, interacción con animales y parásitos, medicación, entre otros; es necesario conocer el estado de la microbiota actual, comprender cuál es su función en el sistema nervioso entérico e influencia en el sistema nervioso central, sobre todo si se trata de la etiopatogenia de enfermedades neurodegenerativas. El descubrimiento de biomarcadores de diagnóstico y una terapia neuroprotectora ayudará a mejorar la calidad de vida de personas con enfermedad de Parkinson.

Palabras clave: eje microbiota-intestino-cerebro, enfermedad de Parkinson, microbioma, producción microbiana, nervio vago

Introducción

Los metabolitos de la microbiota como neurotransmisores, aminoácidos aromáticos y ácidos grasos de cadena corta, entre otros, influyen en las emociones, el comportamiento y la cognición¹ a través del eje intestino-cerebro. Integrantes de esta microbiota son llamados psicobióticos, microorganismos involucrados en la mejora de la salud mental. La microbiota influye tanto en personas sanas

como en personas con enfermedades neurodegenerativas u otras, como la inflamatoria intestinal; esta última es generada por una disbiosis, una simbiosis entérica alterada.² La relación entre la microbiota y el estado de salud ha sido observada desde las culturas antiguas de Grecia y China. Para reparar problemas gastrointestinales, los griegos utilizaban leche y productos lácteos.³ Y, con el mismo sentido, científicos chinos ensayaban el trasplante

de materia fecal con buenos resultados, como la aplicada en modelos animales con enfermedad de Parkinson (EP), inducida por 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), que resultaba en una resistencia a la degeneración de la sustancia negra.⁴

Diversos fenotipos clínicos, hallazgos patológicos, predisposiciones genéticas y probablemente también diversas vías fisiopatológicas implicadas en enfermedades neurodegenerativas como EP, plantean un desafío importante para futuras investigaciones y diseño de rutas terapéuticas.⁵

Detrás de la patología de EP está un componente esencial de los cuerpos de Lewy, α -sinucleína. Formas oligoméricas patológicas de esta proteína tienen múltiples efectos nocivos sobre la fisiología celular, como alteraciones en la función sináptica, lisosomal y metabolismo oxidativo de las neuronas dopaminérgicas.^{6,7}

Un mecanismo importante a combatir es la neuroinflamación, proceso patológico motivado, entre otras causas, por lipopolisacáridos microbianos que estimulan la activación de células inmunitarias del cerebro como astrocitos y microglía, las cuales secretan citocinas inflamatorias como el FNT- α , IL-1 β e IL-6; lo cual provoca deterioro de la fisiología neuronal.⁸

En los últimos años se han escrito cerca de 2300 publicaciones, entre artículos y revisiones;⁹ en esta revisión se precisan aspectos que han de servir como herramienta didáctica para comprender cómo funciona el eje microbiota-intestino-cerebro.

Material y método

Se realizó una búsqueda de información en la base de datos Scopus en septiembre de 2023, considerando aquellos artículos que se mostraron al anotar palabras clave con operadores booleanos: TITLE-ABS-KEY (microbiota AND parkinson) AND PUBYEAR > 2019 AND PUBYEAR < 2023 AND (LIMIT-TO [DOCTYPE, "re"] OR LIMIT-TO [DOCTYPE, "ar"]) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD, "Parkinson Disease").

Resultados y discusión

De los 789 documentos encontrados (445 revisiones y 344 artículos originales) se seleccionaron los más actuales para desarrollar la información detallada a continuación.

La microbiota intestinal

Es el conjunto de microorganismos que habitan el intestino humano. Comprende a procariotas, como bacterias y archaeas, y eucariotas como protozoos, hongos y algas. El Proyecto Microbioma Humano (HMP) y la Meta-genómica del Tracto Gastrointestinal Humano (MetaHIT) confirman las diferencias resultantes por el tipo de alimentación, patrones de higiene, interacción con animales y parásitos, las estaciones, el tipo de hábitat, el acceso a la atención médica y el uso de antibióticos.³

El microbioma es un conjunto de comunidades microbianas características que ocupa un hábitat delimitado y que tiene propiedades fisicoquímicas distintas; comprende un escenario de actividad o campo de acción, que resulta en la formación de nichos ecológicos específicos, con metabolitos y elementos genéticos móviles como transposones, fagos y ADN vestigial. Forma un microecosistema dinámico e interactivo propenso a cambios en el tiempo, y está integrado en macroecosistemas que incluyen hospederos eucariotas.¹⁰

El eje microbiota-intestino-cerebro

Desde el siglo XIX la medicina planteó como hipótesis que las terminaciones nerviosas eran las responsables de evocar emociones positivas y, por otro lado, que la ingesta de productos poco saludables o alcohol provocaban emociones negativas. El corazón estaba relacionado con las emociones positivas, mientras que el estómago con las negativas. Términos como "el gran cerebro abdominal", "el *sensorium* de la vida orgánica" o "el gran centro nervioso" fueron creados y utilizados para describir el concepto de eje intestino-cerebro (Johnson, 1829: ensayo sobre indigestión o sensibilidad mórbida del estómago e intestino).^{1,3}

La microbiota intestinal regula las funciones y homeostasis cerebrales. Se ha observado que una disbiosis contribuye al desarrollo de dolencias neurológicas como enfermedad de Alzheimer, EP, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica y envejecimiento. Además, los exosomas derivados del microbioma intestinal también participan en el desarrollo de estas enfermedades. Por lo tanto, una terapéutica con antibióticos, prebióticos y probióticos pueden influir positivamente en su tratamiento.¹¹

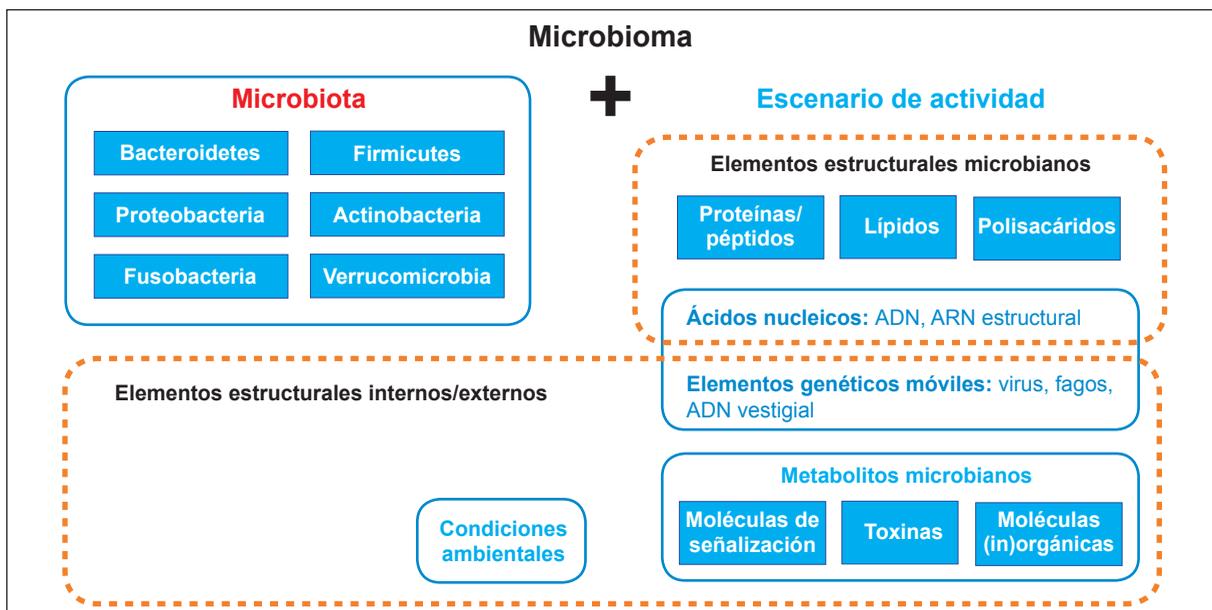


Figura 1. Composición del microbioma. Adaptado de Berger *et al.*¹⁰

En el eje microbiota-intestino-cerebro (por sus sigla en inglés, MGBA) hay una comunicación bidireccional entre el cerebro y la microbiota intestinal.^{1,12} De esta comunicación más se ha estudiado la dirigida por la microbiota al cerebro que la de regreso. Con procedimientos de neuromodulación en estudios clínicos y preclínicos, se ha intentado conocer esta comunicación, pero solo se ha asociado con cambios en la abundancia relativa y diversidad bacteriana.¹³

En este sentido, evaluando la serotonina, se comprobó que el microbioma puede alterar niveles de serotonina del hospedero, además del metabolismo, secreción y transporte de este neurotransmisor. Se ha observado gran impacto sobre la expresión de genes serotoninérgicos en el cerebro de ratón y pez cebra utilizando *Lactobacillus plantarum* y *Lactobacillus rhamnosus*, respectivamente; sobre todo en la expresión de transportadores de serotonina en el intestino utilizando *Limosilactobacillus reuteri*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis*.¹⁴

Efectos de la microbiota en las enfermedades neurodegenerativas

Una disbiosis tiene efectos sobre la inmunidad de las mucosas y deterioro vascular intestinal; esto podría desencadenar la liberación de mediadores inflamatorios sistémicos y componentes bacterianos como lipopolisacáridos (LPS), iniciando o potenciando el desarrollo de trastornos neurológicos traducidos en deterioro vascular cerebral, activación de la microglía, mal funcionamiento neuronal y desequilibrio pre y posináptico.^{15,16} También se afecta el metabolismo de lípidos y glucosa.¹⁴

Metabolitos intermedios o finales producidos en el hospedero, como resultado de la acción microbiana sobre los alimentos que reciben, pueden ejercer efectos beneficiosos o perjudiciales en el cerebro. Sin embargo, los mecanismos subyacentes siguen en gran medida inexplorados y es importante profundizar las investigaciones al respecto.

Se debe investigar en el mecanismo de acción que ejercen los ácidos grasos de cadena corta, los aminoácidos aromáticos, el N-óxido de trimetilamina, la urolitina A, las antocianinas, los eucoles, el imidazol y los propionatos, importantes en el mantenimiento de la homeostasis intestinal y la regulación de la función neuroinmunoendocrina.¹⁷⁻¹⁹

Utilizando neuronas de humanos derivadas de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) en un chip del eje intestino-cerebro, se ha demostrado que tanto los metabolitos como los exosomas derivados de la microbiota intestinal ejercen efectos significativos sobre el crecimiento neuronal, la maduración y la plasticidad sináptica. Por lo tanto, esto sugiere una estrategia para abordar trastornos neurodegenerativos y del desarrollo neurológico.²⁰

La microbiota relacionada con la enfermedad de Parkinson

Una de las formas de identificar a las especies de la microbiota intestinal es seleccionando la región V4 del ARNr 16S para un análisis de secuenciación de alto rendimiento; con ello, por ejemplo, se ha podido encontrar una abundancia relativa de *Collinsella*, *Escherichia* y *Fusobacterium* en personas con EP.²¹

Existen diferencias en la microbiota intestinal entre pacientes con EP y personas sanas. Se ha encontrado géneros aumentados en personas con EP: *Bifidobacterium*, *Alistipes*, *Christensenella*, *Enterococcus*, *Oscillospira*, *Bilophila*, *Desulfovibrio*, *Escherichia/Shigella* y *Akkermansia*, pero *Prevotella*, *Blautia*, *Faecalibacterium*, *Fusicatenibacter* y *Haemophilus*, fueron reportados como disminuidos. Los géneros *Bacteroides*, *Odoribacter*, *Parabacteroides*, *Butyrivibrio*, *Butyrivibrio*, *Clostridium*, *Coprococcus*, *Lachnospira*, *Lactobacillus*, *Megasphaera*, *Phascolarctobacterium*, *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Streptococcus* y *Klebsiella* se encontraron alterados tanto en pacientes con EP como en personas sanas. Sin embargo, se debe tener en cuenta que *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Akkermansia* son

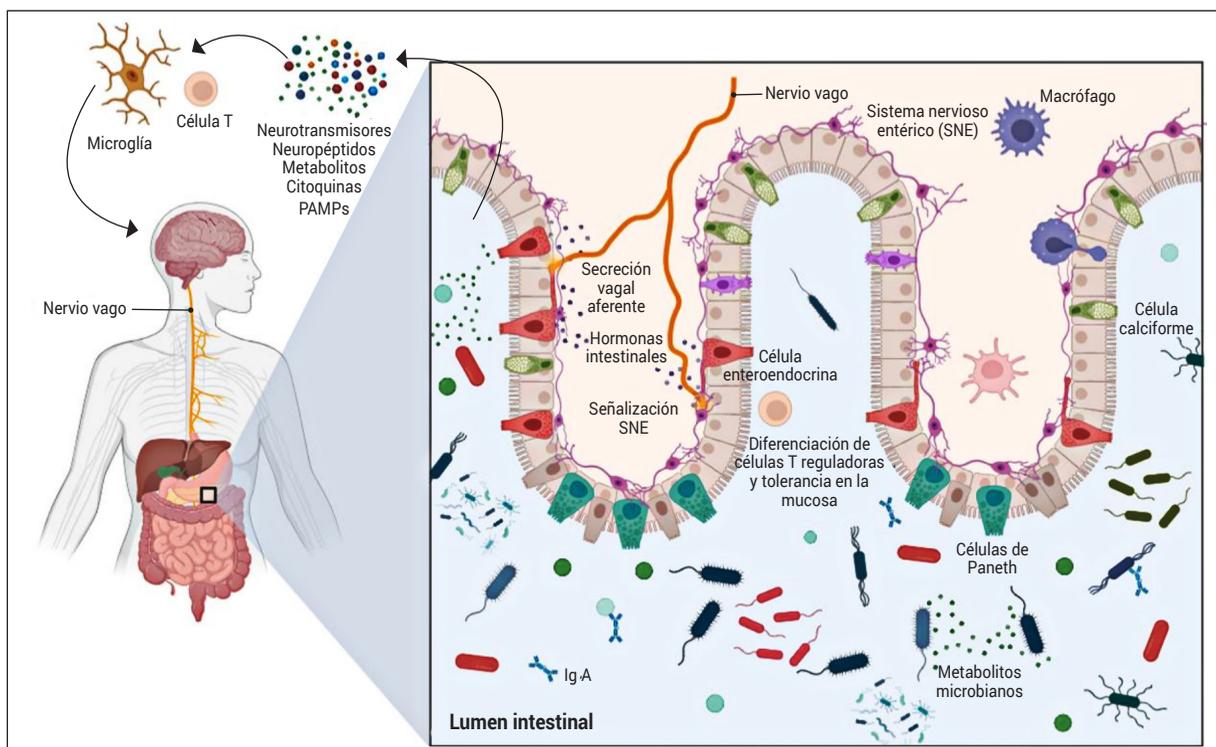


Figura 2. Mecanismos moleculares que ocurren en el sistema nervioso entérico implicados en la regulación de la homeostasis cerebral. Adaptado de Yadav et. al.¹¹

Tabla 1. Distribución geográfica de la microbiota intestinal encontrada en pacientes con enfermedad de Parkinson de tres regiones.

	EE.UU. - Canadá	Alemania - Irlanda - Finlandia	Italia
Aumentada	Actinobacteria (<i>Bifidobacterium</i>) Verrucomicrobia (<i>Akkermansia</i>) Firmicutes (<i>Enterococcus</i> , <i>Hungatella</i> , <i>Lactobacillus</i> y <i>Oscillospira</i>) Bacteroidetes (<i>Bacteroides</i>) Proteobacterias	Actinobacteria (<i>Bifidobacterium</i>) Verrucomicrobia (<i>Akkermansia</i>) Firmicutes (<i>Lactobacillus</i> , <i>Roseburia</i>) Bacteroidetes (<i>Banasiellaceae</i>) Thermodesulfobacteriota (<i>Bilophila</i>)	Actinobacteria (<i>Bifidobacteriaceae</i> , <i>Coriobacteriaceae</i>) Verrucomicrobia (<i>Akkermansia</i>) Firmicutes (<i>Lactococcus</i> , <i>Oscillospira</i>) Bacteroidetes (<i>Bacteroides</i>) Proteobacteria (<i>Citrobacter</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i>)
Disminuida	Firmicutes (<i>Blautia</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Roseburia</i>)	Bacteroidetes (<i>Prevotella</i>)	

beneficiosos para la salud humana. Por otro lado, el aumento de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* en el microbioma intestinal de personas con EP puede estar asociado con su medicación, especialmente inhibidores de la catecol o-metil transferasa.²²

Muchos de los hallazgos de la microbiota intestinal se han relacionado geográficamente y se identificaron filos y géneros propios de cada región, aumentada o disminuida, tal como se describe en la Tabla 1.²³

El deterioro cognitivo se ha asociado con los filos *Bacteroidetes* y *Firmicutes*; además, las especies productoras de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) se encuentran reducidas.^{24,25}

Los síntomas motores están precedidos por síntomas gastrointestinales, lógicamente asociados a la microbiota. En algunos casos, el crecimiento excesivo de bacterias como *Helicobacter pylori* se ha relacionado significativamente; inclusive, *Bifidobacteriaceae*, *Verrucomicrobiaceae* y *Christensenellaceae* fueron halladas abundantes en EP.²⁶

Una *eubiosis* conduce a un cerebro sano puesto que existe crecimiento de bacterias beneficiosas, AGCC equilibrados, aumento de factores neurotróficos, síntesis de enzimas antioxidantes, citoquinas antiinflamatorias, ácidos grasos omega-3, polifenoles y fibras dietéticas; del mismo

modo influye: cambios en el estilo de vida, ejercicio físico, yoga y meditación. Una disbiosis conduce a la patogenicidad de la EP, estreñimiento, disminución de AGCC, desregulación e inflamación inmune, etc. Esto promueve la acumulación de α -syn, especies reactivas del oxígeno y citoquinas proinflamatorias (IL1 β , IL6, IL17 y TNF- α), que van desde el intestino al cerebro a través del nervio vago (Figura 3).

La predisposición genética a la EP con respecto a respuestas inmunes aberrantes, agregación anormal de proteínas, deterioro autofagolisosomal y disfunción mitocondrial conduce a neuronas vulnerables a su degeneración. Estudios de neuropatología han demostrado que los cuerpos de Lewy, en algunos pacientes, van del sistema nervioso entérico a las neuronas dopaminérgicas. Un microambiente intestinal alterado producirá una inflamación crónica y deterioro de la integridad de la barrera intestinal; por lo tanto, un hospedero genéticamente susceptible con estas manifestaciones desencadenará EP.^{27,28}

En esta situación, también se ha demostrado una regulación negativa de marcadores genéticos microbianos para la biosíntesis de glutamato y arginina, mientras que, para los marcadores genéticos de resistencia a los antimicrobianos, una regulación positiva.²⁹ Se ha visto cambios

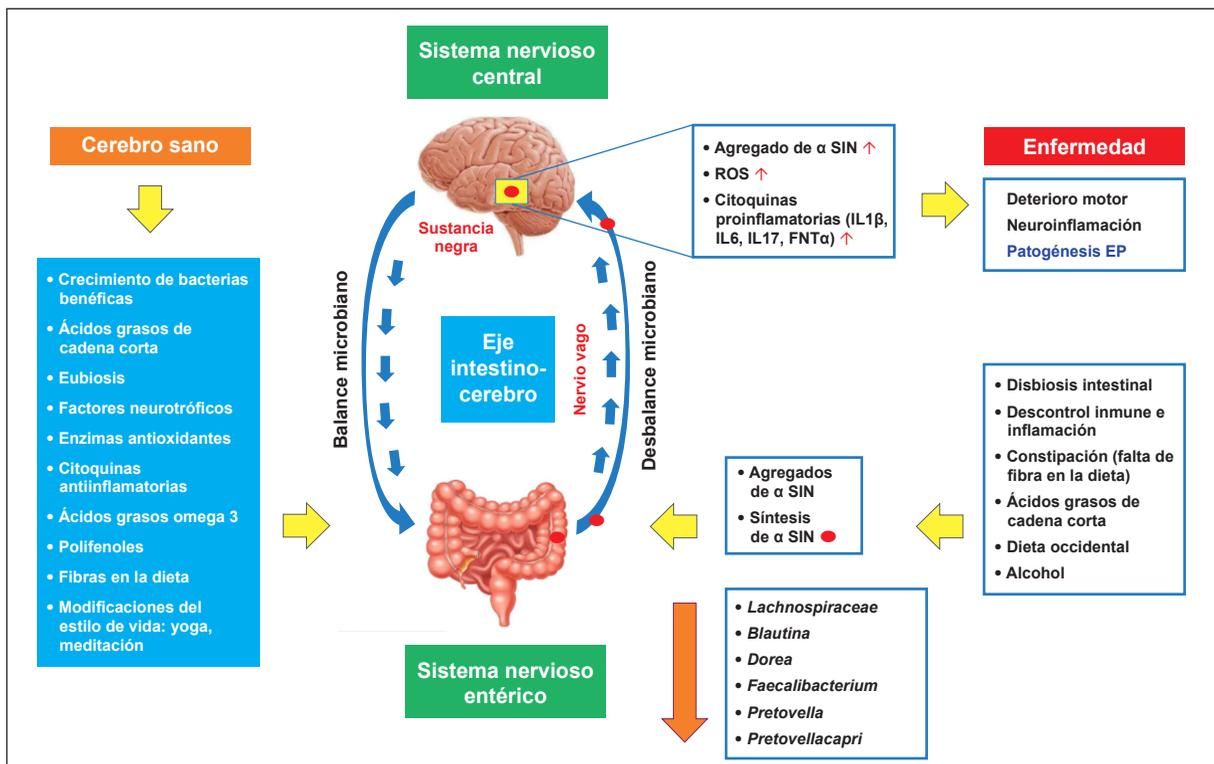


Figura 3. Descripción del rol de la microbiota en el eje intestino-microbiota-cerebro en la enfermedad de Parkinson. Adaptado de Tiwari et al.¹⁶

en el metabolismo de AGCC induciendo disbiosis con ceftriaxona.³⁰⁻³²

Por otro lado, se ha establecido cierta diferencia entre los pacientes que sufren temblor esencial (TE) y aquellos con EP (quienes también tienen esta sintomatología), por lo cual se llega a la conclusión que una persona con TE tiene un enterotipo dominante de *Bacteroides*, mientras que una persona con EP cuenta con un enterotipo dominante de *Ruminococcus*.³³

Biomarcadores para detectar la enfermedad de Parkinson

La abundancia relativa de varios taxa de microbiota intestinal tiene una correlación con la gravedad de los síntomas motores y no motores de la EP. Los metabolitos producidos son la razón de ello.³⁴ Por ejemplo, ácidos biliares secundarios, como el ursodesoxicólico, contribuyen a mitigar la neuroinflamación en la sustancia negra.³² Estos, como otros metabolitos, pueden servir como biomarcadores para detectar el nivel de daño en neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra.

Especies de la microbiota también pueden servir como biomarcadores para el diagnóstico de EP; de hecho, se ha encontrado a tres de la familia *Bifidobacteriaceae* (*Scardovia inopinata*, *Bifidobacterium dentium* y *Scardovia wiggisiae*) involucradas en la patología.³⁵

Alfa sinucleína en mucosa intestinal

Además de la inflamación, se sabe que la activación de la microglía cerebral desempeña un papel central en el daño de las neuronas dopaminérgicas. La inflamación se atribuye al efecto tóxico de la α -syn agregada en el cerebro de pacientes con EP. Se ha sugerido que el plegamiento incorrecto de la α -syn comienza en el intestino y se extiende "como un prión", a través del nervio vago hasta la parte inferior del tronco encefálico y, en última instancia, hasta el mesencéfalo; esto se conoce como hipótesis de Braak.³⁶

Esta hipótesis se ha probado en ratones inyectando α -syn en la capa muscular duodenal y pilórica, marcadas con fosforilación de la serina 129, y se ha observado su propagación primero en el núcleo motor dorsal, luego en las porciones caudales del rombencéfalo, incluido el locus coeruleus, y mucho más tarde en la amígdala basolateral, núcleo dorsal del rafe y la sustancia negra pars compacta. Además, la pérdida de neuronas dopaminérgicas y los síntomas motores y no motores se observaron de manera temporal similar.

La vagotomía troncal y la deficiencia de α -syn impidieron la propagación de la proteína del intestino al cerebro y, por lo tanto, también la neurodegeneración y los déficits de comportamiento asociados.³⁷ Adicionalmente, la determinación de α -syn total, fosforilada y oligómera en la mucosa duodenal y sigmoidea, correlacionándola con la diversidad y composición de la microbiota intestinal, ha demostrado tener un valor diagnóstico potencial para EP, especialmente la relación entre el nivel de O-syn/ α -syn en la mucosa sigmoidea.³⁸

Ácidos grasos de cadena corta

La lipidómica es una herramienta útil para identificar biomarcadores que pueden ayudar a analizar la progresión de la EP y la eficacia del tratamiento de forma personalizada.³⁹ El diagnóstico de TE en una etapa temprana puede resultar difícil, especialmente cuando se le quiere distinguir en los pacientes con EP. Los AGCC, como

principales metabolitos de la microbiota intestinal, se encuentran reducidos en heces de personas con EP; en este sentido, los ácidos propiónico, butírico, isobutírico e isovalérico fecales podrían ser posibles biomarcadores de diagnóstico en personas con TE, situación que puede marcar el inicio de un diagnóstico diferencial respecto a pacientes con EP.⁴⁰

Aminoácidos aromáticos

Cuando se ha explorado en plasma aminoácidos de cadena ramificada (ACR): leucina, isoleucina y valina; y aminoácidos aromáticos (AA): tirosina y fenilalanina, se descubrió que los ACR y tirosina, se encuentran disminuidos en personas con EP. Tanto ACR como AA se han correlacionado con las características clínicas y taxa de la microbiota intestinal y, en particular, se han correlacionado negativamente con estadios de Hoehn y Yahr. Comparando pacientes con EP temprana y avanzada, los niveles de ACR y AA fueron más bajos en EP temprana, y la composición microbiana se vio alterada en los pacientes con EP avanzada. El análisis funcional predictivo realizado indicó que el número previsto de genes implicados en la biosíntesis de ACR era menor en pacientes con EP avanzada. Por lo tanto, esto sugiere que la evaluación de este tipo de aminoácidos permite medir la gravedad de la enfermedad.⁴¹

Terapia neuroprotectora

Para aplicar eficazmente la neuronutrición y mantener la salud cerebral, se necesita un enfoque personalizado que incluya la adaptación de los hallazgos científicos a las características genéticas, bioquímicas, psicofisiológicas y ambientales de cada individuo.⁴² Sobre la base de esto, se ha evidenciado que una corrección en la malnutrición, la microbiota y la dieta mediterránea reduce la aparición de EP y su progresión clínica; y, del mismo modo, polifenoles, ácidos grasos poliinsaturados y la ingesta de café pueden tener efectos protectores.⁴³

Efectos neuroprotectores de probióticos

Lactobacillus y *Bifidobacterium* son los principales probióticos cuya administración de uno a tres meses ha demostrado una eficacia continua en el tratamiento del estreñimiento de personas con EP.^{44,45} Muchos probióticos afectan positivamente la regulación inmune, el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal, la función del hipocampo, la protección de la mucosa intestinal y la regulación del metabolismo de los glucolípidos.⁴⁶ Estos microorganismos confieren distintos efectos terapéuticos sobre varios trastornos neurológicos.⁴⁷

La producción de neurotransmisores en el eje intestino-cerebro influye sobre curso de la depresión y algunos trastornos psiquiátricos;⁴⁶ por lo tanto, preservar la homeostasis intestinal con probióticos conduce a una estrategia de tratamiento prometedora debido a sus conocidos beneficios para mejorar alteraciones motoras, inflamación y neurodegeneración. Por ejemplo, un suplemento que contiene *L. rhamnosus*, *E. faecium*, *L. acidophilus* y *L. plantarum*, en un modelo animal con EP, preservó la integridad intestinal, redujo los marcadores inflamatorios plasmáticos y cambió la composición de la microbiota. El tratamiento también evitó la reducción de los AGCC, la inflamación del cuerpo estriado y evitó la pérdida de células tirosina hidroxilasa positivas en un 17%, en comparación con la observada en los animales tratados con placebo.⁴⁸ El tratamiento de la EP es regu-

larmente farmacológico, pero su efecto dopaminérgico puede disminuir progresivamente, provocando en algunos casos disbiosis de la microbiota intestinal. Con probióticos agonistas de dopamina se ha mejorado la calidad de vida: mejor sueño, alivio de la ansiedad y síntomas gastrointestinales.⁴⁹ Con *Lactocaseibacillus paracasei* cepa Shirota (LCS) se descubrió un alivio significativo de síntomas no motores y los relacionados con el estreñimiento.⁵⁰ Por otro lado, administrando *Lactobacillus* se estableció una eubiosis al inhibir patógenos, modulando el funcionamiento de la barrera epitelial mediante la inducción de mucina que preserva las uniones estrechas y tiene efectos antiapoptóticos.⁵¹

Con *Bifidobacterium breve* CCFM1067, se suprimió la hiperactivación y la neuroinflamación de las células gliales, protegiendo a su vez neuronas dopaminérgicas. Además, se mejoró la capacidad antioxidante del sistema nervioso central y disminuyó el estrés oxidativo. También se suprimió bacterias patógenas (*Escherichia*, *Shigella*) y aumentó el número de bacterias beneficiosas (*Bifidobacterium* y *Akkermansia*), con el consecuente aumento de AGCC (acético y butírico), importantes en la mejora de síntomas y signos de individuos con EP.⁵²

Trasplante de microbiota fecal

Como la microbiota intestinal varía en número y diversidad con la edad, se ha probado trasplante de microbiota fecal (TMF) en ratones con EP, inducida con MPTP, para evaluar la función motora, cambios patológicos, neurotransmisores del cuerpo estriado, neuroinflamación, permeabilidad e inflamación intestinal y neurogénesis. Se observó recuperación de la función motora y rescate de neuronas dopaminérgicas y serotonina estriatal, lo cual

sugiere que el TMF podría utilizarse como alternativa terapéutica.⁴

Conclusiones

Conceptos importantes como microbioma, microbiota intestinal, eje microbiota-intestino-cerebro, probióticos, α -sinucleína, disbiosis, eubiosis, ácidos grasos de cadena corta, aminoácidos aromáticos, trasplante de microbiota, entre otros, son necesarios para comprender como debe mantenerse el equilibrio de microorganismos intestinales, los cuales influyen la señalización tanto en el sistema nervioso entérico como en el sistema nervioso central.

Es relevante y necesario seguir conociendo qué elementos del microbioma contribuyen con las moléculas bioactivas que afectan mecanismos neuroendocrinos, inmunes, epigenéticos y otros, que activan microglía y astrocitos o que controlan la neuroinflamación y la neurodegeneración de las células dopaminérgicas.

Las investigaciones realizadas en modelos animales no solo han demostrado que existen diversos marcadores para diagnóstico de la EP, también sustentan la realización de ensayos clínicos con prometedores resultados, para mejorar la señalización neuroprotectora; sin embargo, es necesario tipificar el metaboloma de la microbiota intestinal cuantificando su efectividad.

Desde la neuronutrición se intenta instalar una cultura alimentaria que aporte los nutrientes que favorezcan la salud mental, pero se necesitará un enfoque personalizado que cubra aspectos genéticos, bioquímicos, psicofisiológicos y ambientales de cada paciente. Evidentemente, la tecnología disponible sumada a la experiencia para tratamientos farmacológicos y no farmacológicos abre la esperanza de tener resultados efectivos en los próximos años.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2024
www.siic.salud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

- Miller I. The gut-brain axis: historical reflections. *Microb Ecol Health Dis* 29(1):1542921, 2018.
- Hashim ZA. Baacteriotherapy. *J Res Pharm* 27:1-3, 2023.
- Lewandowska-Pietruszka Z, Figlerowicz M, Mazur-Melewska K. The History of the Intestinal Microbiota and the Gut-Brain Axis. *Pathogens* 11(12), 2022.
- Qiao CM, Zhou Y, Quan W, Ma XY, Zhao LP, Shi Y, et al. Fecal Microbiota Transplantation from Aged Mice Render Recipient Mice Resistant to MPTP-Induced Nigrostriatal Degeneration Via a Neurogenesis-Dependent but Inflammation-Independent Manner. *Neurotherapeutics* 20(5):1405-26, 2023.
- Wüllner U, Borghammer P, Choe CU, Csoti I, Falkenburger B, Gasser T, et al. The heterogeneity of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 130(6):827-38, 2023.
- Consentino C. Enfermedad de Parkinson. Una historia de doscientos años [Internet]. 1a ed. Lima-Perú: Fondo Editorial Comunicacional Colegio Médico del Perú [citado 24 de julio de 2024], 2022. Disponible en: <https://repositorio.cmp.org.pe/handle/20.500.12971/76>
- Brooker SM, Naylor GE, Krainc D. Cell biology of Parkinson's disease: Mechanisms of synaptic, lysosomal, and mitochondrial dysfunction. *Curr Opin Neurobiol* [Internet] 85:102841, 2024. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959438824000035>

- Singh K, Sethi P, Datta S, Chaudhary JS, Kumar S, Jain D, et al. Advances in gene therapy approaches targeting neuro-inflammation in neurodegenerative diseases. *Ageing Res Rev* [Internet] 98:102321, 2024. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163724001399>
- Yang J, Deng Y, Cai Y, Liu Y, Peng L, Luo Z, et al. Mapping trends and hotspot regarding gastrointestinal microbiome and neuroscience: A bibliometric analysis of global research (2002–2022). *Front Neurosci* 16, 2022.
- Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MCC, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome* 8(1), 2020.
- Yadav H, Jaldhi, Bhardwaj R, Anamika, Bakshi A, Gupta S, et al. Unveiling the role of gut-brain axis in regulating neurodegenerative diseases: A comprehensive review. *Life Sci* [Internet] [citado 11 de septiembre de 2023];330:122022, 1 de octubre de 2024. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320523006574>
- Chunduri A, Reddy SDM, Jahanavi M, Reddy CN. Gut-Brain Axis, Neurodegeneration and Mental Health: A Personalized Medicine Perspective. *Indian J Microbiol* 62(4):505-15, 2022.
- Korenblik V, Brouwer ME, Korosi A, Denys D, Bockting CLH, Brul S, et al. Are neuromodulation interventions associated with changes in the gut microbiota? A systematic review. *Neuropharmacology* 223, 2023.

14. Everett BA, Tran P, Prindle A. Toward manipulating serotonin signaling via the microbiota–gut–brain axis. *Curr Opin Biotechnol* 78, 2022.
15. Carloni S, Rescigno M. The gut-brain vascular axis in neuroinflammation. *Semin Immunol* 69, 2023.
16. Tiwari P, Dwivedi R, Bansal M, Tripathi M, Dada R. Role of Gut Microbiota in Neurological Disorders and Its Therapeutic Significance. *J Clin Med* 12(4), 2023.
17. Swer NM, Venkidesh BS, Murali TS, Mumbreakar KD. Gut microbiota-derived metabolites and their importance in neurological disorders. *Mol Biol Rep*;50(2):1663-75, 2023.
18. Liu L, Wang H, Chen X, Xie P. Gut microbiota: A new insight into neurological diseases. *Chin Med J (Engl)* 136(11):1261-77, 2023.
19. Khatoon S, Kalam N, Rashid S, Bano G. Effects of gut microbiota on neurodegenerative diseases. *Front Aging Neurosci* 15, 2023.
20. Kim NY, Lee HY, Choi YY, Mo SJ, Jeon S, Ha JH, et al. Effect of gut microbiota-derived metabolites and extracellular vesicles on neurodegenerative disease in a gut-brain axis chip. *Nano Converge* [Internet] [citado 22 de mayo de 2024];11(1):7, 1 de octubre de 2023. Disponible en: <https://nanconvergencejournal.springeropen.com/articles/10.1186/s40580-024-00413-w>
21. Zhang LN, Yuan WL, Ye M, Yin L, Wang SJ. Changes in the intestinal microbiota of patients with Parkinson's disease and their clinical significance. *Int J Clin Pharmacol Ther* 61(2):48-58, 2023.
22. Li Z, Liang H, Hu Y, Lu L, Zheng C, Fan Y, et al. Gut bacterial profiles in Parkinson's disease: A systematic review. *CNS Neurosci Ther* 29(1):140-57, 2023.
23. Proano AC, Viteri JA, Orozco EN, Calle MA, Costa SC, Reyes DV, et al. Gut Microbiota and Its Repercussion in Parkinson's Disease: A Systematic Review in Occidental Patients. *Neurol Int* 15(2):750-63, 2023.
24. Grant H, Anderton R, Gasson N, Lawrence BJ. The gut microbiome and cognition in Parkinson's disease: a systematic review. *Nutr Neurosci* 26(10):932-41, 2023.
25. Klann EM, Dissanayake U, Gurralla A, Farrer M, Shukla AW, Ramirez-Zamora A, et al. The Gut–Brain Axis and Its Relation to Parkinson's Disease: A Review. *Front Aging Neurosci* 13, 2022.
26. Zhou S, Li B, Deng Y, Yi J, Mao G, Wang R, et al. Meta-analysis of the relations between gut microbiota and pathogens and Parkinson's disease. *Adv Clin Exp Med* 32(6), 2023.
27. Chen SJ, Lin CH. Gut microenvironmental changes as a potential trigger in Parkinson's disease through the gut–brain axis. *J Biomed Sci* 29(1), 2022.
28. Salim S, Ahmad F, Banu A, Mohammad F. Gut microbiome and Parkinson's disease: Perspective on pathogenesis and treatment. *J Adv Res* [Internet] [citado 11 de septiembre de 2023];50:83-105, 1 de agosto de 2023. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090123222002429>
29. Jo S, Kang W, Hwang YS, Lee SH, Park KW, Kim MS, et al. Oral and gut dysbiosis leads to functional alterations in Parkinson's disease. *Npj Park Dis* 8(1), 2022.
30. Turco L, Opallo N, Buommino E, De Caro C, Pirozzi C, Mattace Raso G, et al. Zooming into Gut Dysbiosis in Parkinson's Disease: New Insights from Functional Mapping. *Int J Mol Sci* 24(11) 2023.
31. Bi M, Feng L, He J, Liu C, Wang Y, Jiang H, et al. Emerging insights between gut microbiome dysbiosis and Parkinson's disease: Pathogenic and clinical relevance. *Ageing Res Rev* 82, 2022.
32. Nishiwaki H, Ito M, Hamaguchi T, Maeda T, Kashihara K, Tsuboi Y, et al. Short chain fatty acids-producing and mucin-degrading intestinal bacteria predict the progression of early Parkinson's disease. *Npj Park Dis* 8(1), 2022.
33. Zhang P, Huang P, Du J, He Y, Liu J, He G, et al. Specific gut microbiota alterations in essential tremor and its difference from Parkinson's disease. *Npj Park Dis* [Internet] [citado 18 de marzo de 2023]; 8(1):1-8, 5 de agosto de 2022. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41531-022-00359-y>
34. Papić E, Rački V, Hero M, Tomić Z, Starčević-Čizmarević N, Kovanda A, et al. The effects of microbiota abundance on symptom severity in Parkinson's disease: A systematic review. *Front Aging Neurosci* 14, 2022.
35. Zuo S, Wang H, Zhao Q, Tang J, Wang M, Zhang Y, et al. High levels of Bifidobacteriaceae are associated with the pathogenesis of Parkinson's disease. *Front Integr Neurosci* 16, 2023.
36. Claudino dos Santos JC, Lima MPP, Brito GADC, Viana GSDB. Role of enteric glia and microbiota-gut-brain axis in parkinson disease pathogenesis. *Ageing Res Rev* 84, 2023.
37. Kim S, Kwon SH, Kam TI, Panicker N, Karuppagounder SS, Lee S, et al. Transneuronal Propagation of Pathologic α -Synuclein from the Gut to the Brain Models Parkinson's Disease. *Neuron* 103(4):627-641.e7, 2019.
38. Shi J, Wang Y, Chen D, Xu X, Li W, Li K, et al. The alteration of intestinal mucosal α -synuclein expression and mucosal microbiota in Parkinson's disease. *Appl Microbiol Biotechnol* 107(5-6):1917-29, marzo de 2023.
39. Ortega Moreno L, Bagues A, Martínez V, Abalo R. New Pieces for an Old Puzzle: Approaching Parkinson's Disease from Translatable Animal Models, Gut Microbiota Modulation, and Lipidomics. *Nutrients* 15(12), 2023.
40. Huang P, Zhang P, Du J, Gao C, Liu J, Tan Y, et al. Association of fecal short-chain fatty acids with clinical severity and gut microbiota in essential tremor and its difference from Parkinson's disease. *Npj Park Dis* 9(1), 2023.
41. Zhang Y, He X, Qian Y, Xu S, Mo C, Yan Z, et al. Plasma branched-chain and aromatic amino acids correlate with the gut microbiota and severity of Parkinson's disease. *Npj Park Dis* [Internet] [citado 18 de marzo de 2023];8(1):1-10, 21 de abril de 2022. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41531-022-00312-z>
42. Badaeva AV, Danilov AB, Clayton P, Moskalev AA, Karasev AV, Tarasevich AF, et al. Perspectives on Neuronutrition in Prevention and Treatment of Neurological Disorders. *Nutrients* 15(11), 2023.
43. Bianchi VE, Rizzi L, Somaa F. The role of nutrition on Parkinson's disease: a systematic review. *Nutr Neurosci* 26(7):605-28, 2023.
44. Omotosho AO, Tajudeen YA, Oladipo HJ, Yusuff SI, Abdulkadir M, Muili AO, et al. Parkinson's disease: Are gut microbes involved? *Brain Behav* 13(8), 2023.
45. Ettinger S. Diet, Gut Microbiome, and Cognitive Decline. *Curr Nutr Rep* 11(4):643-52, 2022.
46. Cai Y, Liu P, Zhou X, Yuan J, Chen Q. Probiotics therapy show significant improvement in obesity and neurobehavioral disorders symptoms. *Front Cell Infect Microbiol* 13, 2023.
47. Sun B, Sawant H, Borthakur A, Bihl JC. Emerging therapeutic role of gut microbial extracellular vesicles in neurological disorders. *Front Neurosci* 17, 2023.
48. Sancandi M, De Caro C, Cypaite N, Marascio N, Avagliano C, De Marco C, et al. Effects of a probiotic suspension Symprove™ on a rat early-stage Parkinson's disease model. *Front Aging Neurosci* 14, 2023.
49. Sun H, Zhao F, Liu Y, Ma T, Jin H, Quan K, et al. Probiotics synergized with conventional regimen in managing Parkinson's disease. *Npj Park Dis* 8(1), 2022.
50. Yang X, He X, Xu S, Zhang Y, Mo C, Lai Y, et al. Effect of Lactocaseibacillus paracasei strain Shirota supplementation on clinical responses and gut microbiome in Parkinson's disease. *Food Funct* 14(15):6828-39, 2023.
51. Un-Nisa A, Khan A, Zakria M, Siraj S, Ullah S, Tipu MK, et al. Updates on the Role of Probiotics against Different Health Issues: Focus on Lactobacillus. *Int J Mol Sci* 24(1), 2023.
52. Li T, Chu C, Yu L, Zhai Q, Wang S, Zhao J, et al. Neuroprotective Effects of Bifidobacterium breve CCFM1067 in MPTP-Induced Mouse Models of Parkinson's Disease. *Nutrients* [Internet] [citado 18 de marzo de 2023];14(21):4678, 4 de noviembre de 2022. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/21/4678>

Información relevante

El eje microbiota-intestino-cerebro en la enfermedad de Parkinson

Respecto al autor

Rubén Eduardo Asalde Ramos. Maestro en ciencias, con mención en Ingeniería Ambiental y el grado de magister en Bioética y Biojurídica. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo. Ha publicado artículos de microbiología sobre *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; de bioquímica, sobre estrés laboral relacionado con niveles de malondialdehído; de bioética, sobre técnicas de reproducción asistida.

Respecto al artículo

La comprensión de conceptos relacionados con el eje microbiota-intestino-cerebro son necesarios para saber cómo es la señalización en el sistema nervioso entérico y central. Existe una aproximación para encontrar marcadores moleculares y microbianos que puedan descifrar cuáles son los responsables de cada proceso fisiopatológico de la enfermedad de Parkinson, un mal que deteriora progresivamente la calidad de vida de muchas personas en nuestra sociedad.

El autor pregunta

La fisiología del eje intestino-cerebro está mediada por metabolitos de la microbiota y los neurotransmisores que fluyen bidireccionalmente a través del nervio vago, y permite reflexionar en el planteamiento de estrategias de intervención que ayudan a comprender cómo se desarrolla la enfermedad de Parkinson.

¿Cuál de los siguientes metabolitos procedentes de la microbiota intestinal sirven como factores protectores para el desarrollo de la enfermedad de Parkinson, así como biomarcadores de la progresión de la misma?

- A** Los cuerpos de Lewy.
- B** Los aminoácidos aromáticos.
- C** Los ácidos grasos de cadena corta.
- D** Los factores de necrosis tumoral.
- E** Las interleucinas.

Corrobore su respuesta: <https://siicsalud.com/dato/evaluacioneshtm.php/174373>

Palabras clave

eje microbiota-intestino-cerebro, enfermedad de Parkinson, microbioma, producción microbiana, nervio vago

Keywords

microbiota-gut-brain axis, Parkinson's disease, microbiome, microbial production, vagus nerve

Lista de abreviaturas y siglas

AA, aminoácidos aromáticos; ACR, aminoácidos de cadena ramificada; AGCC, ácidos grasos de cadena corta; EP, enfermedad de Parkinson; HMP, Proyecto Microbioma Humano; IL, Interleucina; MetaHIT, metagenómica del tracto gastrointestinal humano; MGBA, Eje microbiota-intestino-cerebro; MPTP, 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina; o-syn, sinucleína oligomérica; ROS, especies reactivas del oxígeno; SNE, sistema nervioso entérico; TE, temblor esencial; TNF α , factor de necrosis tumoral alfa; TMF, trasplante de microbiota fecal; α -syn, alfa sinucleína

Cómo citar

Asalde Ramos RE, Chimoy Effio PJ. El eje microbiota-intestino-cerebro en la enfermedad de Parkinson. *Salud i Ciencia* 26(1):18-25, May 2024.

How to cite

Asalde Ramos RE, Chimoy Effio PJ. *Microbiota-gut-brain axis in Parkinson's disease. Salud i Ciencia* 26(1):18-25, May 2024.

Orientación

Clínica

Conexiones temáticas

