

Grao en Bioloxía

Memoria do Traballo de Fin de Grao

Revisión bibliográfica: Microbioma humano e relación co sistema inmunolóxico e neurolóxico

Revisión bibliográfica: Microbioma humano y relación con el sistema inmunológico y neurológico

Literature review: Human microbiome and relationship with the immunological and neurological system

Ángel Selas Vidal

Junio, 2020

Director Académico: Concepción Herrero López

INDICE

Resumen

1. Introducción

2. Objetivos

3. Metodología

3.1 Diseño

3.2 Estrategia de búsqueda

3.3 Criterios de inclusión y exclusión

4. Concepto de probiótico, prebiótico y disbiosis

5. Microbioma intestinal y relación con el sistema inmunológico

6. Microbioma intestinal y relación con el sistema neurológico

7.1 6.1 Influencia en enfermedades neurodegenerativas

7.2 6.2 Enfermedades neurodegenerativas: Alzheimer

7. Conclusiones

8. Bibliografía

RESUMEN

Este trabajo es una revisión bibliográfica sobre el microbioma humano, un tema en auge en los últimos años, y el cual está cobrando gran importancia por el poco conocimiento del mismo y su influencia diferentes aspectos de la nuestra salud.

En este trabajo se trata solo el microbioma intestinal y como este influye tanto en el correcto desarrollo del sistema inmune como del sistema neurológico, tratando al mismo tiempo cómo las alteraciones en el mismo pueden provocar enfermedades relacionadas ambos sistemas.

En relación con el sistema inmune, se centra en como el microbioma actúa reforzando el sistema inmune, con funciones como reconocimiento de antígenos y producción de metabolitos secundarios que ayudan a nuestras defensas entre otras.

En lo que concierne al sistema neurológico se muestra la relación del microbioma con el cerebro y su influencia sobre el mismo, especialmente en como esta relación puede causar o prevenir ciertas enfermedades neurodegenerativas, prestando especial atención al Alzheimer.

ABSTRACT

This dissertation is a bibliographic review of the human microbiome, a topic that has been on the rise in recent years, and which is gaining great importance due to the lack of knowledge about it, and its influence on different aspects of our health.

In this essay, the focus is on the intestinal microbiome, and how it influences the correct development of the immune and neurological systems, treating how alterations in it can cause suffering from the diseases related to them.

With reference to the immune system, the focus is on how the microbiome acts to strengthen the immune system, with functions such as antigen recognition and production of secondary metabolites that help our defenses, among others.

Regarding the neurological system the relationship of the microbiome with the brain it's showed, and its influence on it, focusing on how this relationship can cause or prevent the ailment of certain neurodegenerative diseases, paying special attention to Alzheimer's.

PALABRAS CLAVE: Microbioma, probiótico, disbiosis, sistema inmune, sistema neurológico.

1. INTRODUCCIÓN

El microbioma humano se define como el conjunto de los genomas de los microorganismos individuales que crecen tanto en la superficie como en el interior de nuestro cuerpo. La cantidad de microorganismos que cohabitan en nuestro cuerpo es, según las últimas estimaciones, de 39 millones de células microbianas frente a 30 millones de células humanas (43,5%, 56,5%) (Lopez-Goñi,2018).

El origen se supone que ocurre en el parto, aunque estudios recientes sugieren que puede ser incluso antes, en la placenta. Lo que sí que está demostrado es que el parto por cesárea desprotegería al recién nacido por la falta de exposición a la microbiota uterina, siendo más sensible a posibles primeras enfermedades. Se piensa que la principal causa es la exposición temprana a la microbiota de la piel. (Lopez-Goñi.,2018).

Dentro del cuerpo humano, los ambientes varían enormemente en sus condiciones físicas y químicas, dando lugar a que sean ocupados por diferentes microorganismos, siendo así la microbiota de la piel completamente distinta de la del intestino, y está completamente distinta que la del aparato respiratorio.

El microbioma es muy estable, siendo capaz de recuperarse rápida y eficientemente por sí solo, restaurando un posible estado de disbiosis provocado por una perturbación. Como ayuda para recuperar este equilibrio en estados de disbiosis intestinal, se menciona el uso de probióticos y prebióticos, tanto su uso en experimentos como posible tratamiento de ayuda.

Este trabajo trata sobre el microbioma intestinal humano, un tema en auge en los últimos años, debido a su relación con temas tan importantes como el aumento de la obesidad en los últimos años debido a procesos de disbiosis intestinal producidos por el aumento de la comida basura (MacFabe, 2013) El microbioma intestinal también está relacionado con enfermedades tanto del sistema inmune como del neurológico, siendo estos dos puntos en los que se centra el presente trabajo.

2. OBJETIVOS

Realización de una búsqueda bibliográfica general del microbioma intestinal humano y como este puede afectar tanto al sistema inmunológico como al sistema neurológico. Dividiéndose en:

1. Búsqueda sobre la relación del microbioma intestinal con el sistema inmunológico, y como cambios en el mismo afectan positiva o negativamente a nuestras defensas.
2. Búsqueda sobre la relación entre el intestino y el cerebro, y como esta relación puede afectar tanto a la salud mental, como a sufrir o prevenir posibles enfermedades neurodegenerativas.
3. Búsqueda de la relación entre el Alzheimer y el microbioma intestinal.

3. MÉTODOLOGÍA

3.1. DISEÑO

El trabajo está estructurado desde un conocimiento general del microbioma intestinal hasta partes más específicas de los puntos a tratar. La información fue obtenida mediante búsquedas en bases de datos con el objetivo de la realización de un trabajo bibliográfico sobre relaciones del microbioma con problemas del día a día, tanto enfermedades neurodegenerativas, como del sistema inmune.

3.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Uso de diferentes bases de datos, principalmente Web of Science y libros de Microbiología de la Facultad de Ciencias. Para empezar la búsqueda se usaron palabras clave como microbioma, para una búsqueda general, y para una más específica se iban añadiendo nuevas palabras clave. Luego se escogieron aquellos artículos a partir del año 2000 y con mayor número de citas.

3.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los principales criterios de exclusión fueron el uso de palabras clave cada vez más específicas y aquellos artículos a partir del 2000 a los cuales tenía acceso al trabajo entero.

Los criterios de inclusión era principalmente relevancia, número de citas y artículos claros.

4. CONCEPTO DE PROBIÓTICO, PREBIÓTICO Y DISBIOSIS

El término "probiótico" se refiere a la administración de bacterias comensales con beneficios potenciales para el huésped.

El término "prebiótico" se refiere a factores nutricionales e ingredientes alimentarios que favorecen el desarrollo de microorganismos no patógenos.

Por el contrario, la supresión de ciertos componentes de la microbiota intestinal junto con el crecimiento excesivo de ciertos patógenos conduce a una condición comúnmente conocida como "disbiosis" que es la alteración del microbioma normal, pudiendo conducir a enfermedades de diferente origen (De Paula *et al.*, 2018).

Tanto los tratamientos con probióticos como con prebióticos tienen como fin restaurar las poblaciones bacterianas a un estado de salud, alterado por un fenómeno de disbiosis. Siendo estos objeto de estudio como tratamiento de numerosas enfermedades tanto de origen inmunológico como neurológico

5. MICROBIOMA INTESTINAL Y RELACIÓN CON EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

Se sabe que la colonización del intestino comienza durante la vida temprana; esto se conoce mediante observación del microbioma intestinal de los lactantes y del microbioma vaginal de las madres y sus similitudes. También se sabe que su composición varía entre personas de la misma etnia, misma nación y mismos hábitos de vida. Pero la interacción entre todos estos factores hace que tenga una composición particular en cada uno, por ejemplo, se probó en gemelos con diferentes estilos de vida como varía la composición de la misma en cada uno de ellos (Noce *et al.*, 2014)

El microbioma intestinal se considera como un simbiote mutualista que forma parte del organismo desde su nacimiento, que educa al sistema inmunitario, que contribuye al desarrollo de la vasculatura intestinal y del sistema nervioso en el cual tiene un impacto positivo en cognición, memoria y otras habilidades (Noce *et al.*, 2014).

Un estudio con ratones libres de gérmenes (ratones criados sin exposición a ningún microorganismo) ha demostrado que la colonización con diferentes microorganismos que conforman el microbioma intestinal promueve el aumento de la densidad de vasos sanguíneos en el intestino delgado. Los mecanismos que explican este proceso son la promoción de la glicosilación del factor tisular (TF) asociada con su localización en la superficie celular, la activación de las proteasas de coagulación y la fosforilación del dominio citoplasmático del factor tisular en el intestino delgado. Este mecanismo podría favorecer el desarrollo del sistema inmune provocando la maduración de la microvasculatura. En consecuencia, las células inmunes alcanzarían el epitelio intestinal donde reconocerían los antígenos bacterianos y establecerían una tolerancia inmunitaria necesaria para evitar un estado inflamatorio crónico (Noce *et al.*, 2014).

Entre los beneficios de las bacterias intestinales se encuentra la producción de metabolitos que pueden ingresar al torrente sanguíneo por absorción, por circulación enterohepática o por la función alterada de la barrera intestinal. Gran parte de estos metabolitos producidos por las diferentes bacterias intestinales que conforman el microbioma intestinal, tienen un impacto positivo en el huésped; los hay con actividad antiinflamatoria, antioxidante o analgésica, y aquellos que regulan la función de barrera intestinal, así como aquellos que actúan como vitaminas o fuentes de energía. Por ejemplo, el butirato, que se produce por la fermentación bacteriana de las fibras dietéticas, puede servir como fuente de energía para los colonocitos y puede aumentar la saciedad. Este compuesto también es efectivo para aliviar la inflamación, reducir la carcinogénesis y mitigar el estrés oxidativo (Noce *et al.*, 2014).

Pero no todos los metabolitos producidos tienen un impacto positivo en nuestro cuerpo, algunos nos resultan tóxicos como es el caso de las citotoxinas, las genotoxinas y las inmunotoxinas. Por ejemplo, el lipopolisacárido (LPS), una endotoxina liberada por bacterias gram negativas, puede provocar una respuesta

inflamatoria y, por lo tanto, agravar afecciones crónicas relacionadas con la inflamación, como la resistencia a la insulina (Noce *et al.*, 2014) .

Estudios recientes indican que ciertos organismos del microbioma intestinal pueden influir específicamente en la señalización inflamatoria. (p. ej., *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides distasonis*, *Lactobacillus salivarius*, *Clostridium cluster*), mostrando que el microbioma intestinal desempeña un papel fundamental en las condiciones sistémicas y del sistema nervioso central (SNC); se considera, por tanto, la integridad del microbioma intestinal como punto fundamental de prevención de fisiopatologías y del control de enfermedades como la *diabetes mellitus*, las enfermedades inflamatorias y autoinmunes (De Paula *et al.*, 2018).

Un estudio de Rosshart *et al.* (2017) mostró que el trasplante de microbiota intestinal de ratones de tipo salvaje para recomponer la microbioma intestinal de ratones de laboratorio libres de gérmenes aumentó las respuestas inmunológicas de este último y disminuyó la inflamación, haciéndolos más resistentes contra la infección por virus, y contra el desarrollo de mutaciones inducidas por cáncer colorrectal.

Todos estos estudios hacen que haya las evidencias necesarias para justificar los nuevos modelos de estudio de enfermedades neurodegenerativas, teniendo en cuenta las relaciones simbióticas con el microbioma (De Paula *et al.*, 2018).

6. MICROBIOMA INTESTINAL Y RELACIÓN CON EL SISTEMA NEUROLÓGICO

6.1.1. 6.1 INFLUENCIA EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Aproximadamente el 95% de los microorganismos simbióticos mutualistas en el cuerpo humano se encuentran en el intestino. Este microbioma está involucrado en importantes procesos homeostáticos, no solo relacionados con la función gastrointestinal sino también con varios procesos moduladores complejos, como el metabolismo de la glucosa, los huesos, la inflamación y la respuesta inmune, la neurotransmisión periférica (entérica) y central.

Estudios recientes afirman que las anormalidades en el microbioma intestinal desempeñan un papel fundamental en las condiciones sistémicas y del sistema nervioso central (SNC). Teniendo que considerar la integridad del microbioma intestinal como punto fundamental de prevención de fisiopatologías y del control de enfermedades como los trastornos neuropsiquiátricos como la depresión, los trastornos del espectro autista, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer. (López-Goñi, 2018)

El microbioma intestinal puede afectar a la función y al correcto comportamiento del cerebro a través del eje microbioma-intestino-cerebro, en interacción bidireccional con regulaciones de arriba hacia abajo y de abajo hacia arriba. El microbioma intestinal influye tanto en la producción como en la absorción de

moléculas neurotransmisoras (serotonina y GABA), aumentando su biodisponibilidad para el SNC. Se ha demostrado además que algunos componentes del microbioma intestinal, predominantemente bacterias, sintetizan y liberan péptidos amieloides y lipopolisacáridos, que a su vez activan la señalización inflamatoria a través de la liberación de citocinas, con posibles efectos en la cascada fisiopatológica de la enfermedad de Alzheimer (De Paula *et al.*, 2018).

Como se explicó antes las interacciones con el sistema nervioso central (SNC) ocurren dentro del llamado "eje microbioma-intestino-cerebro", una red de comunicación compleja y bidireccional entre el intestino y el SNC. Los efectos del microbioma intestinal en el cerebro son transducidos por la activación del nervio vago, a través de la secreción de moléculas de señalización y la modulación del sistema inmune. Los productos metabólicos del microbioma sano son necesarios para la función óptima de la microglía del SNC, demostrando que los cambios en el microbioma pueden alterar la homeostasis inflamatoria, lo que puede afectar indirectamente al padecimiento futuro de enfermedades neurodegenerativas (Erny *et al.*, 2015).

El estudio de Erny *et al.* (2015) mostró que el microbioma es muy importante para la maduración y activación de la microglía. Esta activación es importante para una correcta salud. Este estudio ayuda a comprender la importancia del correcto funcionamiento de los procesos inflamatorios mediados por la microglía y el SNC.

Nuevas líneas de investigación sugirieron que los cambios en la composición y la función del microbioma intestinal afectan significativamente la función neuronal y, en consecuencia, el comportamiento del huésped. En un estudio de Gareau *et al.* (2011) se compararon ratones libres de patógenos específicos (SPF) y ratones libres de gérmenes (GF) (es decir, desprovistos de microbiota intestinal) y se descubrió que el grupo que carece de microbiota intestinal tenía múltiples deficiencias cognitivas, incluida la memoria espacial y de trabajo deteriorada.

Como ejemplo de un nuevo tipo de estudios de la importancia del microbioma en la prevención de enfermedades neurodegenerativas y conductuales, se realizó un estudio con ratones (Wang *et al.*, 2015b). Se trataron ratas con ampicilina durante un mes y se descubrió que la interrupción inducida por antibióticos de la microbiota intestinal provocó un aumento de los niveles de corticosteroides en suero, inflamación y anormalidades cognitivo-conductuales (es decir, deterioro de la memoria y ansiedad). En este estudio, los déficits fisiológicos y psicológicos fueron revertidos por la recomposición de la microbiota intestinal por la administración de *Lactobacillus fermentum* y *Citrobacter rodentium*, si no esta disbiosis podría provocar enteritis temporal en ratones, o su sobrecrecimiento; también se ha asociado con un deterioro cognitivo, es decir, un reconocimiento espacial reducido y peor memoria de trabajo.

Se demostró también que el tratamiento con probióticos durante una semana antes de la infección con *Citrobacter rodentium* disminuyó los cambios cognitivos y de comportamiento inducidos por el estrés. La administración de *Lactobacillus helveticus* durante cuatro semanas mediante inyección intraperitoneal en un modelo de rata mejoró el deterioro cognitivo y conductual causado por el estrés crónico. Asimismo, la administración de dos especies de *Bifidobacterium* (*B. longum* y *B. breve*) durante

once semanas a ratones facilitó procesos cognitivos como el aprendizaje, la memoria y la capacidad de reconocimiento (De Paula *et al.*, 2018).

En un estudio de neuroimagen realizado en humanos, la ingestión de leche fermentada con probióticos cambió la actividad intrínseca del cerebro en reposo, modulando la actividad de ciertas áreas involucradas en el control de las emociones y las sensaciones. (Cryan *et al.*, 2011). Por lo tanto, las implicaciones del microbioma intestinal para el comportamiento cognitivo respaldan su papel potencial en la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, trastornos del espectro autista y el Parkinson. (De Paula *et al.*, 2018).

Varios estudios en ratones demostraron que los microorganismos intestinales no solo pueden afectar al comportamiento, sino que sugirieron que este repertorio microbiano se altera en la depresión. Para probar esta relación, realizaron un estudio donde observaron más de 1054 personas que habían escogido para evaluar un microbioma "normal". Dentro del grupo, había 173 que fueron diagnosticados con depresión o habían tenido un mal resultado en una encuesta de calidad de vida, y el equipo comparó sus microbiomas con los de otros participantes. Dos tipos de bacterias, *Coprococcus* y *Dialister pneumosintes* faltaban en los microbiomas de los sujetos deprimidos, pero no en aquellos con una alta calidad de vida, sugiriendo una posible relación entre ambos (Eoin *et al.*, 2019).

En el caso de trastornos del espectro autista, también se probó una relación entre el microbioma y este trastorno. Siempre se pensó que el autismo solamente tenía una razón genética. Como posible demostración que no solo hay un factor genético, hay datos epidemiológicos que muestran que las mujeres que padecen fiebre alta y prolongada durante el embarazo tienen hasta siete veces más probabilidades de tener un hijo con autismo. No se sabe si hay una relación entre la fiebre y el microbioma. Estos datos sugieren una causa alternativa para el autismo además de la genética. Para investigar esta posible relación, se indujeron síntomas similares a los de la gripe en ratones gestantes con una mímica viral, mediante un inmunoestimulante llamado ácido policitidílico. Esto se conoce como modelo de activación inmunitaria materna (MIA) (Schmidt; 2015).

La descendencia de los ratones MIA mostró las tres características principales del autismo humano: interacciones sociales limitadas, una tendencia hacia el comportamiento repetitivo y una comunicación reducida, que se evaluó utilizando un micrófono especial para medir la duración de sus vocalizaciones ultrasónicas. Además, los ratones tenían intestinos permeables, lo cual era importante porque entre el 40 y el 90 por ciento de todos los niños con autismo sufren síntomas gastrointestinales (Schmidt, 2015).

Asimismo, se descubrió que los ratones MIA también tienen microbiomas anormales. Específicamente, dos clases bacterianas *Clostridia* y *Bacteriida*, que fueron mucho más abundantes en la descendencia MIA que en los ratones normales. Estos desequilibrios pueden no ser los mismos que los de los humanos con autismo, pero el hallazgo fue convincente, porque sugirió que el estado conductual de los ratones MIA, está arraigado en el intestino en lugar del cerebro. Esto llevó a tratar los

síntomas gastrointestinales en ratones MIA para ver si había cambios en el comportamiento (Schmidt, 2015).

Se investigó mediante dosificaciones a los ratones MIA con un microorganismo conocido por sus propiedades antiinflamatorias, *Bacteroides fragilis*, que también protege a los ratones de la colitis inducida experimentalmente. Los resultados mostraron que el tratamiento reparó las fugas intestinales y restableció un microbioma menos alterado. También mitigó la tendencia al comportamiento repetitivo y aumentó la comunicación. Y el más sorprendente de los resultados fue que revierte los déficits de MIA, mostrando una posible solución de los síntomas del autista, ya que en ratones sí que sería así (Schmidt, 2015).

Los probióticos y prebióticos se han utilizado en estudios para restablecer el equilibrio microbiano, especialmente en los ancianos, con beneficios generales para la salud física. Pero la medida en la cual se observan beneficios de estos tratamientos en el cerebro aún no está todo descubierto, pero incentiva a trabajar en el uso de probióticos y prebióticos como una posible ayuda para este tipo de enfermedades claramente afectadas por el estado de la microbiota intestinal (De Paula *et al.*, 2018).

Todos estos estudios muestran las evidencias necesarias para justificar los nuevos modelos de estudio de enfermedades neurodegenerativas, teniendo en cuenta las relaciones simbióticas con el microbioma

6.1.2. 6.2 ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS: ALZHEIMER

Numerosos estudios sostienen la importancia de la relación simbiótica mutualista entre el huésped y el microbioma intestinal para equilibrar la disponibilidad sistémica de micronutrientes, factores tróficos y neurotransmisores, con impacto en las funciones cognitivas y conductuales. De la misma manera, alteraciones y desequilibrios del microbioma intestinal pueden desempeñar un papel secundario en enfermedades psiquiátricas, contribuyendo al deterioro funcional y la neuro inflamación (De Paula *et al.*, 2018).

El Alzheimer es la patología neurodegenerativa más común en la gente de avanzada edad, implicando la interrupción de importantes vías metabólicas que conducen a la pérdida de la función y la muerte neuronal. La cascada neurodegenerativa comienza con la producción excesiva y/o la eliminación reducida del péptido beta-amiloide (A β), que es seguido por su agregación posterior en formas oligoméricas y finalmente en placas extracelulares insolubles (seniles o neuríticas). Otra característica clave del Alzheimer es la hiperfosforilación de la proteína Tau que conduce a cambios en el citoesqueleto, que en última instancia conduce al colapso neuronal y la formación de ovillos neurofibrilares. (De Paula *et al.*, 2018).

Distintos estudios sostienen que las bacterias intestinales pueden liberar cantidades significativas de amiloides, lipopolisacáridos y otros subproductos microbianos en su entorno. La absorción de estas moléculas afecta las vías de señalización relacionadas con la producción de citocinas proinflamatorias, algunas de

las cuales están relacionadas con la patogénesis del Alzheimer. Además, las bacterias intestinales pueden contribuir a la progresión de la acumulación intracerebral de A β . Por lo tanto, la composición y actividad del microbioma intestinal puede conducir a la producción de amiloide bacteriano que influye en la acumulación y agregación de A β en el cerebro (Wang *et al.*, 2015a).

La bacterias intestinales convierten los polifenoles de la dieta en ácidos fenólicos, en el llamado metabolismo de las antocianidinas. Un estudio en ratas adultas (Wang *et al.*, 2015a) trataron durante 11 días con GSPE (grape seed proanthocyanidins extract), y encontraron un aumento significativo en el contenido de dos ácidos fenólicos en el cerebro, el ácido 3-hidroxibenzoico y ácido 3- (3'-hidroxifenil) propiónico. Estos cambios se asociaron con una mejor cognición e interfirieron con el ensamblaje de péptidos β -amiloides en agregados neurotóxicos. Esto sugiere que la modulación del microbioma intestinal a través de intervenciones nutricionales específicas podría representar una estrategia efectiva para modificar la producción y la agregación de A β , además de reducir el nivel de inflamación crónica. Estos factores pueden interactuar con las respuestas del huésped para prevenir o mejorar los síntomas cognitivos en la EA.

Los estudios en animales indican que la biosíntesis anormal de serotonina causada por la alteración del microbioma intestinal también puede afectar el proceso patológico del Alzheimer (Pennisi, 2019).

En un ensayo aleatorio el consumo de probióticos por parte de los pacientes con Alzheimer se asoció con beneficios para la función cognitiva y el estado metabólico. En este estudio, el grupo de intervención recibió 200 ml / día de leche probiótica que contenía tres cepas de *Lactobacillus* (*Lactobacillus acidophilus*, *L. casei* y *L. fermentum*) y *Bifidobacterium biidum* durante doce semanas; en comparación con los controles, los sujetos en el grupo experimental obtuvieron mejores resultados en las puntuaciones del examen del estado mental y tuvieron disminuciones en los marcadores de estado de inflamación y resistencia a la insulina (Akbari *et al.*, 2016)

En un estudio reciente, Cattaneo *et al.* (2017) mostraron la relación entre el deterioro cognitivo, la amiloidosis cerebral y la presencia de marcadores inflamatorios circulantes (aumento de la expresión de las transcripciones de citocinas proinflamatorias, interleucinas y factor de necrosis tumoral, junto con disminución de las citocinas antiinflamatorias). Además, los autores respaldan que este estado anormal está asociado con la disponibilidad desequilibrada de componentes proinflamatorios (por ejemplo, *Escherichia/Shigella*) y antiinflamatorios (*Eubacterium rectale*) del microbioma intestinal. Dando como conclusión que la presencia de marcadores inflamatorios y antiinflamatorios serían clave para el estado de la enfermedad

7. CONCLUSIONES

De la revisión bibliográfica realizada se puede concluir:

- El papel del microbioma intestinal sobre nuestra salud, mostrando sus funciones tanto en el sistema inmunológico como neurológico.
- Un estado de disbiosis prolongado puede provocar o ser la causa de posibles patologías tanto del sistema inmune como neurológico. Y el uso de probióticos podría ayudar a solucionar esta disbiosis temporal.
- La estrecha relación entre el intestino y el cerebro (eje: microbioma-intestino-cerebro) y su influencia en enfermedades neurodegenerativas.
- El papel del microbioma y su relación con enfermedades neurodegenerativas como espectro autista y Alzheimer.

8. BIBLIOGRAFÍA

Akbari, E., Asemi, Z., Daneshvar Kakhaki, R., Bahmani, F., Kouchaki, E., Tamtaji, O. R., Hamidi, G. A. and Salami, M. (2016). Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind and controlled trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8: 1-8.

Cattaneo, A., Cattane, N., Galluzzi, S., Provasi, S., Lopizzo, N., Festari, C., Ferrari, C., Guerra, U. P., Paghera, B., Muscio, C., Bianchetti, A., Volta, G. D., Turla, M., Cotelli, M. S., Gennuso, M., Prella, A., Zanetti, O., Lussignoli, G., Mirabile, D., Bellandi, D., ... INDIA-FBP Group (2017). Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. *Neurobiology of Aging*, 49: 60-68.

Cryan, J.F., and O'Mahony, S.M. (2011). The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterology and Motility*, 23(3): 187-192.

De-Paula, V., Forlenza, S.A. and Forlenza, S.O. (2018). Relevance of gutmicrobiota in cognition, behaviour and Alzheimer's disease. *Pharmalogical Research*, 136: 29-34.

Eoin, S., Bordenstein, S.R., Quinn, J.L., Dinan, T.G. and Cryan, J.F. (2019). Microbiota and the social brain. *Science*, 366: 1-15.

Erny, D., Hrabě de Angelis, A.L., Jaitin, D., Wieghofer, P., Staszewski, O., David, E., Keren-Shaul, H., Mhlahkoiv, T., Jakobshagen, K., Buch, T., Schwierzeck, V., Utermöhlen, O., Chun, E., Garrett, W.S., McCoy, K.D., Diefenbach, A., Staeheli, P., Stecher, B., Amit, I., and Prinz, M. (2015). Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nature Neuroscience*, 7: 965–977.

Gareau, M.G., Wine, E., Rodrigues D.M., Cho, J.H., Whary, M.T., Philpott, D.J., MacQueen, G. and Sherman, P.S. (2011). Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. *Gut*, 60: 307–317.

Lopez-Goñi, I., (2018) "Microbiota: Los microbios de tu organismo". Ed. Almuzara, Guadalmazán, *España*, 35 57 117.

MacFabe, D. (2013). Autism: metabolism, mitochondria, and the microbiome. *Global Advances in Health and Medicine*, 6:52-66.

Noce A., Tarantino, A., Tsague Djoutsop, C., Vasili, E., De Lorenzo, A. and Di Daniele, N. (2014). Gut microbioma population: An indicator really sensible to any change in age, diet, metabolic syndrome, and life-style. *Mediators of Inflammation*, 2014:901308. doi:10.1155/2014/901308

Pennisi, E. (2019). Gut Bacteria linked to mental well-being and depression. *Science*, 363: 569.

Rosshart, S.P., Vassallo, B.G., Angeletti, D., Hutchinson, D.S., Morgan, A.P., Takeda, K., Hickman, H.D., McCulloch, J.A., Badger, J.H., Ajami, N.J., Trinchieri, G., Pardo-Manuel de Villena, F., Yewdell, J.W. and Rehmann, B. (2017). Wild mouse gut microbiota promotes host fitness and improves disease resistance. *Cell*, 171(5): 1015 – 1028.

Schmidt, C. (2015). Mental Health: Thinking from the gut. *Nature*, 518: 12-14.

Wang, D., Ho, L., Faith, J., Ono, K., Janle, E. M., Lachcik, P. J., Cooper, B. R., Jannasch, A. H., D'Arcy, B. R., Williams, B. A., Ferruzzi, M. G., Levine, S., Zhao, W., Dubner, L., and Pasinetti, G. M. (2015a). Role of intestinal microbiota in the generation of polyphenol-derived phenolic acid mediated attenuation of Alzheimer's disease β -amyloid oligomerization. *Molecular nutrition & food research*, 59(6): 1025–1040.

Wang, T., Hu, X., Liang, S., Li, W., Wu, X., Wang, L., and Jin, F. (2015b). *Lactobacillus fermentum* NS9 restores the antibiotic induced physiological and psychological abnormalities in rats. *Beneficial Microbes*, 6(5): 707-717.