



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Facultade de Ciencias

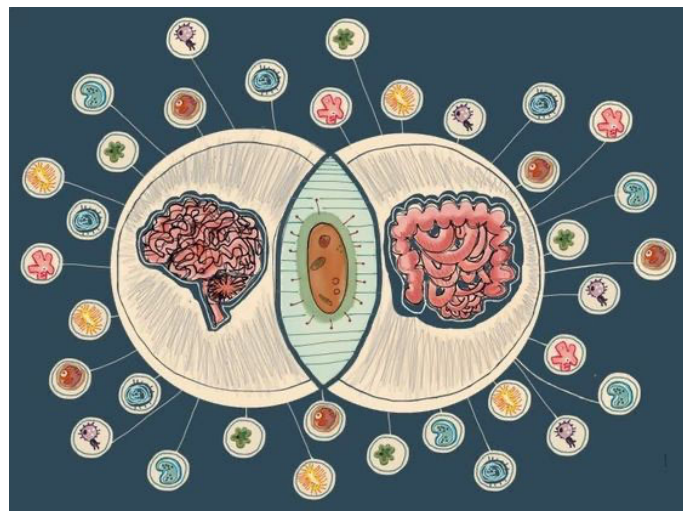
Grao en Bioloxía

Memoria do Traballo de Fin de Grao

**Revisión bibliográfica sobre o papel dos microorganismos
en enfermidades neurodexenerativas**

**Revisión bibliográfica sobre el papel de los
microorganismos en enfermedades neurodegenerativas**

**Bibliographic review on the role of microorganisms in
neurodegenerative diseases**



Tania Montero Abad

Curso: 2022 - 2023. Convocatoria: Xullo

Directora: María Concepción Herrero López

ÍNDICE

RESUMO

Palabras clave

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUCCIÓN | 1 |
| 2. OBXECTIVOS | 2 |
| 3. BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN | 2 |
| 3.1. Estratexia de búsqueda | 2 |
| 3.2. Selección de artigos | 3 |
| 3.3. Extracción de datos | 3 |
| 4. MICROBIOTA | 3 |
| 4.1. Microbiota intestinal | 4 |
| 4.2. Eixo intestino-cerebro | 6 |
| 4.3. Microbiota e cognición | 7 |
| 5. ENFERMIDADES NEUROXENERATIVAS | 7 |
| 5.1. Alzheimer | 7 |
| 5.1.1. Definición e etioloxía | 7 |
| 5.1.2. Microbiota e Alzheimer | 8 |
| 5.2. Parkinson | 11 |
| 5.2.1. Definición e etioloxía | 11 |
| 5.2.2. Microbiota e Parkinson | 12 |
| 5.3. Esclerose Lateral Amiotrófica | 14 |
| 5.3.1. Definición e etioloxía | 14 |
| 5.3.2. Microbiota e Esclerose Lateral Amiotrófica | 15 |
| 5.4. Esclerose Múltiple | 16 |
| 5.4.1. Definición e etioloxía | 16 |
| 5.4.2. Microbiota e Esclerose Múltiple | 17 |

| | |
|--|----|
| 5.5. Enfermedad de Huntington | 18 |
| 5.5.1. Definición e etiología | 18 |
| 5.5.2. Microbiota e Enfermedad de Huntington | 19 |
| 6. CONCLUSIÓN | 20 |
| 7. BIBLIOGRAFÍA | 20 |

RESUMO

A día de hoxe, as enfermidades neurodexenerativas seguen a ser unha incógnita no campo da medicina e investigación, cunha etioloxía e cura pendente de esclarecer. Neste traballo de fin de grao realizouse unha búsqueda exhaustiva de información acerca do papel que poidan desempeñar nelas a microbiota e unha disbiose nela. Investigouse concretamente acerca do Alzheimer, Parkinson, Esclerose Lateral Amiotrófica, Esclerose Múltiple e a Enfermidade de Huntington, mais tamén se achegou unha definición xeral da microbiota humana e unha máis concreta da microbiota intestinal. Así, está demostrado que, tanto a microbiota intestinal, como unha disbiose nela, xogan un papel clave no desenvolvemento de determinadas enfermidades a través dun aumento da permeabilidade intestinal, permitindo o paso de certos metabolitos e toxinas a través do eixo intestino-cerebro, capaces de atravesar a barreira hematoencefálica e causar etapas prolongadas de neuroinflamación, o que causa dexeneración neuronal e danos no sistema nervioso central. Así, tendo en conta o feito de que a microbiota pode influír na aparición, desenvolvemento e gravidade de determinadas enfermidades, e observando os datos da incidencia das mesmas, a través dunha investigación centrada e comprometida, poderase chegar a atopar unha medicación capaz de paliar os seus síntomas e, inclusive, capaz dunha cura total.

Palabras clave: “enfermidade neurodexenerativa”, “microbiota”, “microbioma”, “eixo intestino-cerebro”, “microorganismos e enfermidades neurodexenerativas”, “Alzheimer”, “Parkinson”, “Esclerose Lateral Amiotrófica”, “ELA”, “Esclerose Múltiple”, “Enfermidade de Huntington”.

RESUMEN

A día de hoy, las enfermedades neurodegenerativas siguen siendo una incógnita en el campo de la medicina e investigación, con una etiología y cura pendiente de descubrir. En este trabajo de fin de grado se realizó una búsqueda exhaustiva de información acerca del papel que podrían desempeñar en ellas la microbiota y una disbiosis en ella. Se investigó concretamente acerca del Alzheimer, Parkinson, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Esclerosis Múltiple y de la Enfermedad de Huntington. Además, también se proporcionó una definición general de la microbiota humana y una más concreta de la microbiota intestinal. Así, está demostrado que tanto la microbiota intestinal, como una disbiosis en ella, juegan un papel clave en el desarrollo de determinadas enfermedades a través de un aumento de la permeabilidad intestinal, permitiendo el paso de ciertos metabolitos y toxinas a través del eje intestino-cerebro, capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y causar etapas prolongadas de neuroinflamación, lo que causa degeneración neuronal y daños en el sistema nervioso central. Así, teniendo en cuenta el hecho de que la microbiota puede influir en la aparición, desarrollo y gravedad de determinadas enfermedades, y observando los datos de la incidencia de las mismas, a través de una investigación centrada y comprometida, se podrá llegar a encontrar una medicación capaz de paliar sus síntomas e, incluso, capaz de una cura total.

Palabras clave: “enfermedad neurodegenerativa”, “microbiota”, “microbioma”, “eje intestino-cerebro”, “microorganismos y enfermedades neurodegenerativas”, “Alzheimer”, “Parkinson”, “Esclerosis Lateral Amiotrófica”, “ELA”, “Esclerosis Múltiple”, “Enfermedad de Huntington”.

ABSTRACT

To this day, neurodegenerative diseases remain an unknown in the field of medicine and research, with an etiology and cure yet to be discovered. In this final degree work, an exhaustive search for information about the role that the microbiota and a dysbiosis in it could play in them was carried out. Specifically, Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis, Multiple Sclerosis and Huntington's Disease were investigated. In addition, a general definition of the human microbiota and a more specific one of the intestinal microbiota were also provided. Thus, it has been demonstrated that both the intestinal microbiota, as well as a dysbiosis in it, play a key role in the development of certain diseases through an increase in intestinal permeability, allowing the passage of certain metabolites and toxins through the intestine-brain axis, capable of crossing the blood-brain barrier and causing prolonged stages of neuroinflammation, which causes neuronal degeneration and damage to the central nervous system. Thus, taking into account the fact that the microbiota can influence the onset, development and severity of certain diseases, and observing the data on the incidence of these diseases, through a focused and committed research, it will be possible to find a medication capable of alleviating their symptoms and, even, capable of a total cure.

Keywords: "neurodegenerative disease", "microbiota", "microbiome", "gut-brain axis", "microorganisms and neurodegenerative diseases", "Alzheimer's disease", "Parkinson's disease", "Amyotrophic Lateral Sclerosis", "ALS", "Multiple Sclerosis", "Huntington's disease".

1. INTRODUCCIÓN

Hoxe en día, as enfermidades neurodexenerativas son un principal problema de saúde pública, asociadas a unha gran prevalencia e coste social. Exemplos destas enfermidades son as estudadas neste traballo de fin de grao, coma o Alzheimer, Parkinson, Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), Esclerose Múltiple e a Enfermidade de Huntingon, aínda que a lista delas continua con outros exemplos como a ataxia de Friedreich, a atrofia muscular espiñal ou a demencia frontotemporal, entre outras moitas. Todas elas son enfermidades crónicas e dexenerativas, caracterizadas pola afectación do sistema nervioso e morte celular asociada, causando un deterioro tanto físico, como mental, coa consecuente dependencia e detrimento da calidade da vida dos doentes (Fundación Centro de Investigación Enfermedades Neurológicas, 2018).

A maioría destas enfermidades seguen a ser idiopáticas, é dicir, sen unha etioloxía ou causa debidamente identificada (Cleghorn, 2022), o que complica a desenrolo de medicamentos e novas terapias para reducir ou atrasar os seus efectos a longo prazo. Ademais, en España máis dun millón de persoas están afectadas por elas (Alianza Española de Enfermedades Neurodegenerativas, 2016), aumentando esta prevalencia a 50 millóns de persoas a nivel mundial (McGrattan *et al.*, 2019; Luca *et al.*, 2019). Por riba disto, crese que os afectados se poidan multiplicar por tres nos próximos 50 anos, polo que a investigación neste campo da medicina é un tema de vital importancia (Scheltens *et al.*, 2021).

Recentemente, numerosos estudos, realizados a maioría deles a raíz de experimentos en ratos, relacionan a composición da microbiota intestinal coa evolución de ditas enfermidades, así como tamén podería xogar un papel importante ao longo das súas etapas e gravidade. Por iso, neste traballo analízanse os seus compoñentes en relación coas cinco enfermidades neurodexenerativas máis comúns, facendo unha comparativa entre elas e tratando de esclarecer a súa etioloxía. Cabe destacar que a bibliografía atopada do Alzheimer e do Parkinson, respecto das demais enfermidades neurodexenerativas, é moi superior en número e completa en información, polo que debido a isto se apreciarán diferenzas notables na extensión dos determinados apartados.

2. OBXECTIVOS

Os obxectivos desta revisión bibliográfica céntranse na búsqueda de información acerca do papel da microbiota nas enfermidades neurodexenerativas, a investigación da súa orixe e a posibilidade de novos tratamentos. Relacionarase a presenza de determinados microorganismos no transcurso de ditas enfermidades e realizarase un resumo da información máis relevante e actualizada.

3. BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Dado que este traballo é unha revisión bibliográfica acerca do papel dos microorganismos en enfermidades neurodexenerativas, cómpre realizar unha búsqueda exhaustiva e contrastada da información, seleccionando a máis relevante e especializada no tema. Por iso, seguiuuse o seguinte sistema de búsqueda:

3.1. Estratexia de búsqueda

Para a búsqueda de información empregáronse principalmente as bases de datos PubMed, Web of Science e Scopus, onde a maior parte da búsqueda da bibliografía se realizou en inglés. As palabras clave que se seleccionaron á hora de buscar os artigos foron “microbiota”, “microbioma”, “microbiota e enfermidades neurodexenerativas” e “eixo intestino-cerebro”.

Realizáronse dúas búsquedas principais. Primeiramente seleccionáronse tódalas revisións de libre acceso e de recente publicación, ampliando logo o abanico ata publicacións máis antigas. Posteriormente, realizouse unha segunda búsqueda, centrada na obtención de artigos científicos que completaran a información recollida nas anteriores revisións. Neste caso tamén se seleccionaron principalmente os de recente publicación.

Ademais, para completar a bibliografía tamén se buscou información en diversos libros de texto e de divulgación científica, a maioría deles en materia de microbioloxía, saúde e medicina. E por último, para facilitar datos máis concretos e precisos, buscouse información en páxinas oficiais do Goberno de España, concretamente do Ministerio de Sanidade.

3.2. Selección de artigos

Para a selección da bibliografía buscáronse principalmente revisións bibliográficas de libre acceso, máis tamén algún artigo científico. Ademais, descartáronse artigos e revisións antigas, centrándose en todo momento en información recente e actualizada.

3.3. Extracción de datos

A información recollida seleccionouse logo da lectura dos diversos artigos e revisións, extraendo deles a información máis relevante e relacionada co tema a tratar.

4. MICROBIOTA

Anton van Leeuwenhoek foi a primeira persoa en observar os microorganismos, no século XVII. Dende aquela, a consideración do seu papel na vida humana e ambiental variou coas diferentes percepcións adoptadas por diversos microbiólogos e investigadores.

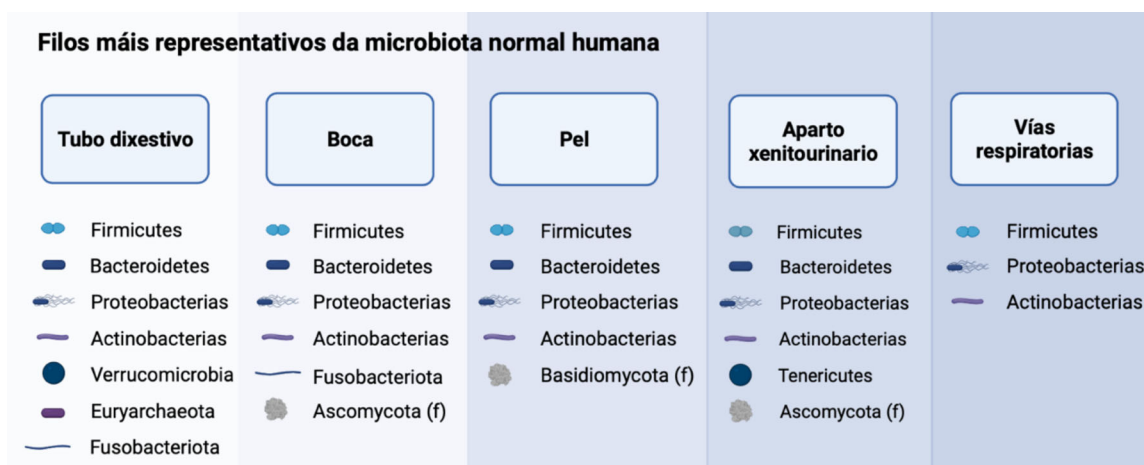
A día de hoxe defínese a microbiota como o conxunto total de microorganismos presentes no corpo, incluíndo bacterias, arqueas, fungos, levaduras, virus e protozoos (Liu *et al.*, 2020). En concreto, o número de células humanas ronda as 3×10^{13} , sendo 3.9×10^{13} o número de células da microbiota humana (Madigan *et al.*, 2015).

A microbiota humana adquirese no momento do nacemento, aínda que últimamente se está a debater a presenza de bacterias na placenta e no líquido amniótico. Ademais, vese afectada por diversos factores, como poden ser o tipo de parto, lactancia, toma de antibióticos, o entorno hospitalario, etc. (Sarkar *et al.*, 2021). Non é constante, senon que se vai modulando ao longo da vida en función da predisposición xenética e das condicións ambientais ás que se expón o individuo, como pode ser un cambio de dieta ou etapas de estrés psicolóxico. Así, nos primeiros meses de vida, predominan as Proteobacterias e Actinobacterias, mentras que, co paso do tempo, o fan os Firmicutes e Bacteroidetes. Ademais, nas última etapas da vida, vaise reducindo tanto en diversidade, coma en riqueza (López-Goñi, 2018).

No corpo humano, as zonas donde existe maior diversidade microbiana son o tracto intestinal e a boca, seguidos da pel. Así, no colon atopáronse con maior prevalencia os fillos Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacterias, Actinobacterias e Verrucomicrobia (Mönckeberg e Corsini, 2011), mentras que na boca se identificaron, sobre todo, bacterias

do filo Firmicutes, destacando os xéneros *Streptococcus*, *Abiotrophia*, *Gemella* e *Granulicatella*; tamén se atoparon os fillos Bacteroidetes, Actinobacterias e Proteobacterias. Por outra banda, na pel aisláronse principalmente bacterias pertencentes aos fillos Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria e Bacteroidetes (Madigan *et al.*, 2015) (Táboa 1).

Táboa 1. Clasificación dos microorganismos por fillos en función da rexión corporal. Fonte: táboa realizada con *BioRender.com*, información obtida de Madigan *et al.* (2020) e Konjevod *et al.* (2021).



Dise que a microbiota está relacionada co metabolismo e sistema endócrino, sistema inmunitario e a barreira gastrointestinal, así como tamén se relaciona co sistema nervioso, afectando á cognición e ao cerebro (Sarkar *et al.*, 2021; Wang e Wang, 2016).

Entre as funcións da microbiota debemos destacar o seu papel na protección contra axentes patóxenos e infecciosos, mediante o mantemento da barreira intestinal e o estímulo das defensas. Ademais, é capaz de regular o pH dixestivo e de sintetizar vitaminas e cofactores esenciais, como as vitaminas B12 e K e o ácido fólico, entre outros (López-Goñi, 2018; Angelucci *et al.*, 2019).

Por todo isto, un desequilibrio da microbiota, chamado disbiose, pode cursar alteracións severas en termos de diversidade microbiana, alterando a barreira intestinal, aumentando o risco inflamatorio e producindo enfermidade (Sarkar *et al.*, 2021). Así, en cada disbiose as bacterias en desequilibrio fabrican sustancias en exceso ou en defecto, aumentando risco de patoxenicidade (Arponen, 2021).

4.1. Microbiota intestinal

A microbiota intestinal é a máis abundante e diversa do corpo humano. Soamente no colon a densidade de bacterias supera as 1000 unidades formadoras de colonias por mililitro

(Gubert *et al.*, 2020), polo que, en conxunto, os microorganismos do sistema dixestivo completo supoñen unha porcentaxe moi elevada respecto ao total do corpo humano, chegando a considerarse como o segundo órgano metabólico máis grande do mesmo (Zhu *et al.*, 2020).

Está composta principalmente por bacterias anaerobias, habitantes de ambientes carentes de osíxeno e, entre elas, destacan principalmente os enterotipos Bacteroidetes e Firmicutes, seguidos das Actinobacterias, Proteobacterias e Verrucomicrobia (Wang e Wang, 2016; Konjevod *et al.*, 2021).

Esta diversidade bacteriana vese facilmente alterada a través de cambios na dieta, a toma de determinados fármacos e infeccións, o que se denominan factores extrínsecos; aínda que tamén se pode producir por factores intrínsecos, como son as hormonas e a predisposición xenética, entre outros (Zhu *et al.*, 2020; Singh *et al.*, 2021). A importancia de manter esta diversidade en equilibrio radica na predisposición a determinadas enfermidades, tanto metabólicas, como neurolóxicas e vasculares, ás que se pode expoñer un a raíz dunha disbiose microbiana (Gubert *et al.*, 2020). Ademais diso, a microbiota intestinal forma unha barreira intestinal protectora, produtora de moco e impermeable, que en caso de alteracións promove o estado de inflamación (Wang e Wang, 2016; Gubert *et al.*, 2020). Tamén intervén na maduración do sistema inmunitario e no metabolismo de vitaminas, hormonas e nutrientes, así como tamén facilita a correcta dixestión de diversos ingredientes cuxa fermentación sería imposible na súa ausencia (Wang e Wang, 2016; Kim e Shin, 2018).

Así, o desequilibrio na diversidade e riqueza microbiana intestinal xoga un papel clave na permeabilidade da barreira intestinal e, consecuentemente, na inflamación. Cabe destacar que a microbiota intestinal é modulable mediante cambios na dieta, incluso en períodos de 24 horas, polo que é verdadeiramente susceptible a unha disbiose a longo prazo (Kim e Shin, 2018; Gubert *et al.*, 2020). Ademais, a diversidade microbiana intestinal vese reducida co paso dos anos, polo que o envellecemento está directamente relacionado coa inflamación crónica, co consecuente empeoramento da dixestión e a maior susceptibilidade a o desequilibrio microbiano citado con anterioridade (Fang *et al.*, 2020). Concretamente, co avance da idade, observouse un aumento dos filos Bacteroidetes, Firmicutes e Proteobacterias, mentras que a diversidade de Bifidobacterium se veu reducida (Kim e Shin, 2018).

4.2. Eixo intestino-cerebro

O eixo intestino-cerebro refírese á comunicación bidireccional entre o sistema nervioso central e o tracto gastrointestinal, que ten lugar principalmente a través do sistema nervioso central e entérico, o sistema metabólico, endócrino e inmunolóxico (Wang e Wang, 2016; Castillo e Marzo, 2019) (**Figura 1**). A través deste eixo, a microbiota intervén na regulación e desenvolvemento do sistema nervioso central (Kim e Shin, 2018). Concretamente, demostrouse mediante diversos estudos que a ausencia de microorganismos está asociada a un deterioro cognitivo e fisiolóxico do cerebro (Fung *et al.*, 2017; Fang *et al.*, 2020).

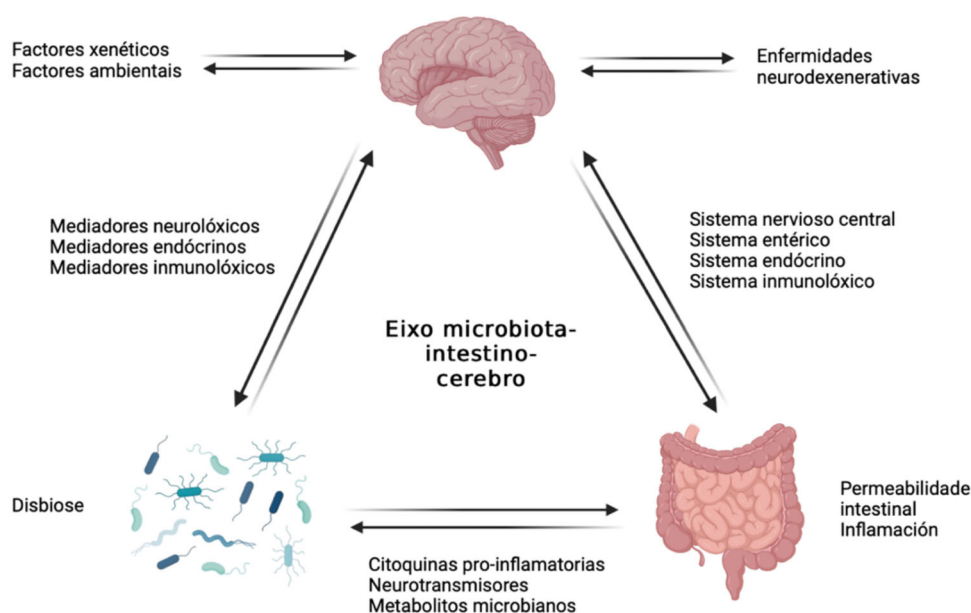


Figura 1. Eixo microbiota-intestino-cerebro. Representación gráfica da conexión entre o cerebro, o intestino e a microbiota intestinal a través do sistema nervioso central, entérico, endócrino e inmunolóxico.

A principal vía de comunicación establécese a través do nervio vago, que inerva órganos viscerais. Concretamente, o tubo dixestivo está recuberto por máis de cen millóns de células nerviosas (Rojas, 2018), que levan os metabolitos resultantes da fermentación microbiana ao sistema nervioso central (Zhu *et al.*, 2020). Entre estes metabolitos destacan os ácidos graxos de cadea curta, cun papel anti-inflamatorio e protector da barreira gastrointestinal (Gubert *et al.*, 2020). Está demostrado que unha drástica diminución deles podería alterar a permeabilidade intestinal e a barreira hematoencefálica, chegando a modificar o sistema inmunolóxico, a fisioloxía cerebral e o comportamento (Kim e Shin, 2018; Castillo e Marzo, 2019).

Así, está comprobado que ante episodios de disbiose se altera a barreira gastrointestinal, permitindo o paso de subproductos á barreira hematoencefálica, co seu consecuente risco de patoxenicidade (Sarkar *et al.*, 2021).

4.3. Microbiota e cognición

O mecanismo concreto polo que a microbiota modula o comportamento e a cognición aínda non se esclareceu, mais diversos estudos corroboran que o papel dos microorganismos é clave neste proceso, alterando as funcións cognitivas e fisiolóxicas do sistema nervioso central, coma o aprendizaxe e a memoria (Wang e Wang, 2016; Kim e Shin, 2018). Tamén podería estar implicado na patoxénese e evolución de diversos trastornos psiquiátricos coma o déficit de atención ou ansiedade, así como tamén en enfermidades neurodexenerativas coma o Alzheimer e Parkinson, entre outras (Castillo e Marzo, 2019).

5. ENFERMIDADES NEURODEXENERATIVAS

As enfermidades neurodexenerativas caracterízanse por ser trastornos crónicos e progresivos, onde se perde a funcionalidade das neuronas tanto do sistema nervioso central, coma do periférico. A principal consecuencia disto é un deterioro cognitivo e motor dos doentes, o que leva a unha perda total da independencia (Fang *et al.*, 2020; Singh *et al.*, 2021). Estas enfermidades en conxunto levan asociados procesos de neuroinflamación e un aumento da permeabilidade intestinal (Zhu *et al.*, 2020), sendo o seu maior factor de risco a idade avanzada, ademais dos factores xenéticos e ambientais (Fang *et al.*, 2020; Konjevod *et al.*, 2021). Recentemente, estableceuse a disbiose intestinal como un novo factor de risco ante a predisposición a estas alteracións (Pluta *et al.*, 2020), por iso se analizará o seu papel nas cinco máis comúns: Alzheimer, Parkinson, Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), Esclerose Múltiple e a Enfermidade de Huntington.

5.1. Alzheimer

5.1.1. Definición e etioloxía

O Alzheimer é unha enfermidade neurodexenerativa descrita no 1906 por Alois Alzheimer (Narengaowa *et al.*, 2021). A pesar de ser a principal causa de demencia a nivel mundial, rondando o 60-70% dos casos (Megur *et al.*, 2020), segue a ser unha enfermidade de etioloxía descoñecida. Ademais, é unha das principais causas de morte nos países

desenvolvidos, sendo unha prioridade de saúde pública (Narengaowa *et al.*, 2021; Liu *et al.*, 2020).

Trátase dun trastorno crónico, progresivo e moi incapacitante (Megur *et al.*, 2020). Aínda que a día de hoxe a súa causa non está esclarecida, si que se expuxo o papel de axentes infecciosos como virus, parasitos ou bacterias como factores causantes (Socala *et al.*, 2021). A súa predisposición aumenta coa idade e no caso de ser muller, seguir un estilo de vida pouco saudable, presentar diabetes, hipertensión, así como tamén se pode dar debido a factores xenéticos hereditarios (Megur *et al.*, 2020; Scheltens *et al.*, 2021). Ademais, dado que os seus doentes presentan tanto o sistema nervioso central coma o entérico deteriorados, diversos autores propuxeron a hipótese de que esta enfermidade se poida orixinar no intestino, onde a microbiota xoga un papel clave (Singh *et al.*, 2021).

A súa patoloxía ven dada pola acumulación de placas de β -amiloides na corteza cerebral e no hipocampo como consecuencia da sobreproducción de péptidos β -amiloides (Narengaowa *et al.*, 2021; Sarkar *et al.*, 2021). Ademais, tamén se produce o depósito da proteína tau hiperfosforilada insoluble, o que provoca a formación de nobelos neurofibrilares localizados no citoplasma neuronal (Sarkar *et al.*, 2021). Estas dúas alteracións en conxunto provocan unha resposta inflamatoria e neuroinflamación, caracterizada pola morte neuronal (Chen *et al.*, 2021). Esta resposta inflamatoria continuada produce o deterioro mental e motor asociado a esta enfermidade, provocando atrofia cerebral e episodios de depresión, confusión, perda da memoria e da función mental, baixa forza de agarre e de actividade física, dificultades na fala, demencia... e unha longa listaxe de síntomas asociados (Megur *et al.*, 2020; Dibello *et al.*, 2021).

5.1.2. Microbiota e Alzheimer

A microbiota intestinal e unha disbiose nela podería xogar un papel clave no desenvolvemento e gravidade do Alzheimer (Angelucci *et al.*, 2019; Fang *et al.*, 2020).

Nos seus doentes pódese ver unha redución tanto en número, coma en diversidade microbiana (Sarkar *et al.*, 2021; Pluta *et al.*, 2020). En diversos estudos observouse unha redución de Firmicutes, Actinobacterias e *Bifidobacterium* fronte ao aumento de Proteobacterias e Bacteroidetes (Leblhuber *et al.*, 2021; Narengaowa *et al.*, 2021), relacionados estes último co acúmulo de β -amiloides no cerebro (Sarkar *et al.*, 2021). Esta alteración na diversidade de microorganismos conduce ao denominado “intestino permeable”, caracterizado pola abertura nas unións das células intestinais (Arponen, 2021)

(**Figura 2**), o que permite o paso dos microorganismos intestinais ao resto do organismo a través do torrente sanguíneo, coa consecuente resposta inflamatoria por parte do sistema inmune do individuo. Esta resposta inflamatoria altera a integridade da barreira hematoencefálica causando neuroinflamación. Ademais, observouse que un estado prolongado de neuroinflamación causa a produción de cantidades esaxeradas de β -amiloide, o que podería derivar na neurodexeñeración (Leblhuber *et al.*, 2021; Angelucci *et al.*, 2019). Así, cando se produce neuroinflamación actívanse as células inmunitarias do cerebro, orixinadas nos mieloides e denominadas en conxunto microglía. Estas células son capaces de modular a liberación de citoquinas pro-inflamatorias, quimiocinas, óxido nítrico e especies reactivas de osíxeno, que en cantidades excesivas resultan altamente tóxicas para o sistema nervioso central (Narengaowa *et al.*, 2021; Megur *et al.*, 2020).

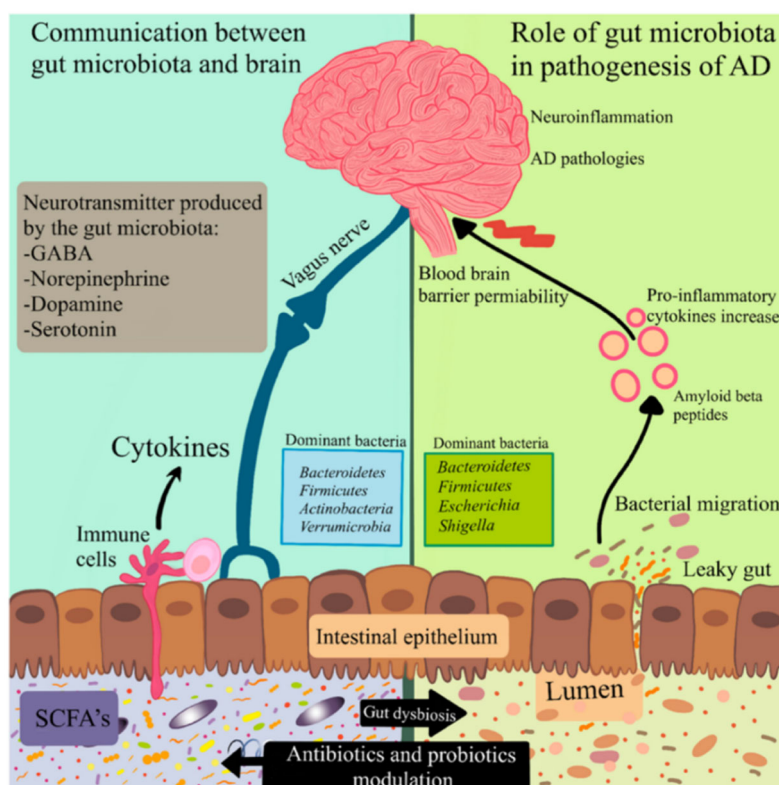


Figura 2. Comunicación entre a microbiota intestinal e o cerebro. Papel da microbiota na patoxénese do Alzheimer. Na parte esquerda da imaxe represéntase a comunicación entre o intestino e o cerebro a través no nervio vago. Na parte dereita represéntase a permeabilidade intestinal e o seu papel na patoxénese do Alzheimer. Fonte: imaxe obtida de Megur *et al.* (2020).

Tamén se relacionou co Alzheimer a infección continuada de *Helicobacter pylori*, así como tamén de *Borrelia burgdorferi* e *Chlamydia pneumoniae* (Pluta *et al.*, 2020). Estas tres especies bacterianas tamén están relacionadas co aumento da produción de β -amiloide, así como tamén se asociaron a procesos de neuroinflamación e hiperfosforilación da proteína tau (Castillo e Marzo, 2019; Zhu *et al.*, 2020). Observouse tamén en diversos

pacientes un microbioma intestinal pro-inflamatorio, co aumento de citoquinas pro-inflamatorias por parte dos taxóns *Shigella* e *Escherichia* (Angelucci *et al.*, 2019, Konjevod *et al.*, 2021), cunha diminución de taxóns anti-inflamatorios coma *Eubacterium rectale* e *Bacteroides fragilis* (Castillo e Marzo, 2019; Pluta *et al.*, 2020). Así, os metabolitos secretados polas bacterias pro-inflamatorias incrementan a patoxenicidade da enfermidade de Alzheimer, mentras que os secretados polas bacterias beneficiosas poden actuar como anti-inflamatorios, mantendo estable a función cognitiva. Un predominio das bacterias patóxenas cursa cun estado de inflamación prolongado, polo que se verá agravado o Alzheimer (Pluta *et al.*, 2020).

A microbiota oral tamén se atopa directamente relacionada co Alzheimer, concretamente a través da periodontite, unha enfermidade inflamatoria crónica que afecta ás encías, producida por unha disbiose nesta comunidade microbiana (Hajishengallis *et al.*, 2021; Narengaowa *et al.*, 2021). É debida principalmente a *Porphyromonas gingivalis*, que se correlacionou con esta enfermidade logo do illamento do seu ADN en líquido cefalorraquídeo de doentes de Alzheimer (Sarkar *et al.*, 2021). Así, observouse tamén un aumento do acúmulo de β -amiloide, marcadores inflamatorios como as citoquinas, neuroinflamación e un grave deterioro da función mental. Ademais, tamén se observou que as gingipaínas, unhas proteasas tóxicas secretadas por este microorganismo, interveñen na fosforilación da proteína tau insoluble, relacionada directamente coa patoxénese do Alzheimer (Dibello *et al.*, 2021; Hajishengallis *et al.*, 2021).

Comprobouse que a disbiose intestinal favorece a excreción de endotoxinas microbianas, como o lipopolisacárido, illado no hipocampo e cerebro neocortical de doentes de Alzheimer (McGrattan *et al.*, 2019; Narengaowa *et al.*, 2021). Este lipopolisacárido facilita a circulación de citoquinas pro-inflamatorias e, á súa vez, a permeabilidade da barreira intestinal. Ademais, favorece un estado continuado de neuroinflamación, estimulando a microglía e intervindo na patoxénese do Alzheimer (McGrattan *et al.*, 2019; Leblhuber *et al.*, 2021). Ademais do lipopolisacárido, as bacterias intestinais tamén xeneran outros metabolitos, como as fibras amiloides extracelulares de *Escherichia coli*, *Salmolnella spp.*, *Mycobacterium tuberculosis* e *Staphylococcus aureus*, denominadas fibras curli, observándose que estas fibras se atopan en cantidades aumentadas en pacientes de Alzheimer respecto a controis sans, cun gran poder pro-inflamatorio (Leblhuber *et al.*, 2021; Megur *et al.*, 2020).

Ademais das especies bacterianas mencionadas con anterioridade, puidose illar do cerebro de doentes desta enfermidade o virus do herpes simplex tipo I (Konjevod *et al.*, 2021; Pluta *et al.*, 2020), o virus da varicela-zóster e o citomegalovirus (Angelucci *et al.*, 2019).

Co aumento da idade, tanto a barreira intestinal como a hematoencefálica se alteran, facilitando a súa permeabilidade e convertindo á persoa máis susceptible ao desenvolvemento do Alzheimer. Deste xeito, aínda non se sabe con precisión se a neuroinflamación e o acúmulo de β -amiloide son unha causa ou unha consecuencia desta enfermidade, polo que aínda se require unha maior investigación neste campo da neurociencia (Liu *et al.*, 2020; Angelucci *et al.*, 2019).

5.2. Parkinson

5.2.1. Definición e etioloxía

A enfermidade de Parkinson é outro exemplo de doenza neurodexenerativa progresiva (Kang *et al.*, 2021), de etioloxía ata o momento descoñecida, cunha incidencia de 10-18 casos por cada 100.000 persoas por ano, afectando principalmente a homes maiores de 65 anos (Boulos *et al.*, 2019; Zhu *et al.*, 2020) e sendo a segunda enfermidade neurodexenerativa máis prevalecente logo do Alzheimer (Sarkar *et al.*, 2021).

O progreso desta doenza está relacionado coa agregación irregular e incorrecto pregamento de α -sinucleína en forma de corpos de Lewy tanto no sistema nervioso central, coma no entérico (Hiravama e Ohno, 2021; Mulak e Bonaz, 2015; Singh *et al.*, 2021). De feito, crese que o Parkinson se podería iniciar no intestino, coa súa posterior migración ata as zonas afectadas do sistema nervioso central (Yemula *et al.*, 2021).

Caracterízase principalmente pola dexeneración neuronal da sustancia negra, o que provoca unha diminución nos niveis de dopamina, e que deriva nos síntomas motores coma o tremor, bradicinesia, rixidez muscular e marcha dificultosa, entre outros. Así mesmo, os doentes de Parkinson tamén presentan outros síntomas non motores, como dificultade para ir ao baño, anosmia, unha maior velocidade nos movementos oculares, depresión, etc. Documentouse, incluso, que algúns dos síntomas, sobre todo os gastrointestinais, poderían aparecer ata 20 anos antes do diagnóstico da enfermidade (Hiravama e Ohno, 2021; Yemula *et al.*, 2021). Concretamente, son comúns entre os seus pacientes os síntomas gastrointestinais, coma o estreñimento citado anteriormente, hipersalivación, disfaxia, náuseas, inchazón abdominal... polo que se cre que se podería relacionar esta doenza

cunha disbiose na microbiota gastrointestinal e, de igual xeito ca no Alzheimer, cun papel clave no proceso de inflamación (Mulak e Bonaz, 2015; Yemula *et al.*, 2021).

Entre os seus factores de risco localízase a predisposición xenética, observada nun 10% dos casos e, sobre todo, as condicións ambientais, desde a exposición a determinados metais, casos de encefalite viral, alimentación ou estrés, entre outros (Elsworth, J.D., 2020; Boulos *et al.*, 2019).

5.2.2. Microbiota e Parkinson

No caso do Parkinson, a microbiota gastrointestinal e a súa disbiose tamén poden ter un papel clave no progreso e patoxenicidade da enfermidade. A hipótese de Braak (Braak *et al.* 2003) suxire que a enfermidade de Parkinson se produce inicialmente nas neuronas do sistema olfactivo e gastrointestinal. Así, a través do nervio vago viaxaría desde o sistema nervioso entérico ata o sistema nervioso central, iniciándose a raíz dun patóxeno vírico ou bacteriano (Mulak e Bonaz, 2015; Boulos *et al.*, 2019), o que podería evidenciarse no feito de que os síntomas gastrointestinais precedan aos motores (Yemula *et al.*, 2021).

Nos pacientes de Parkinson observouse unha maior concentración das ordes Enterobacteriales, Turicibacterales e Proteobacteria, mentras que se documentou unha redución de Clostridiales e dos filos Firmicutes e Actinobacterias (Kang *et al.*, 2021; Boulos *et al.*, 2019). Demostorouse tamén diminución en diversidade e cantidade das familias Faecalibacterium, Bacteroidaceae, Roseburia e Lachnospiraceae, entre outras (Hiravama e Ohno, 2021; Vascellari *et al.*, 2020), mentras que se documentou un aumento de Lactobacillaceae, Akkermansiaceae, Verrucomicrobiaceae, Bifidobacteriaceae, Streptococcaceae, (Vascellari *et al.*, 2020; Hiravama e Ohno, 2021), Enterobacteriaceae (Yemula *et al.*, 2021; Mulak e Bonaz, 2015) e Enterococcoceae, sendo esta última a familia máis abundante na microbiota de pacientes de Parkinson (Boulos *et al.*, 2019).

Centrando a análise en xéneros, víronse aumentados *Akkermansia*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, (Hiravama e Ohno, 2021; Scheperians *et al.*, 2018), *Escherichia*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Clostridium* e *Enterobacter* (Vascellari *et al.*, 2020), mentras que se observou unha redución en *Roseburia*, *Prevotella*, *Faecalibacterium*, *Blautia*, *Coprococcus* (Yemula *et al.*, 2021; Hiravama e Ohno, 2021; Mulak e Bonaz, 2015), *Bacteroides* e *Lachnospira* (Vascellari *et al.*, 2020).

Ademais, tamén existe constancia de que a diversidade das Proteobacterias é maior nos pacientes de Parkinson ca nos controis (Boulos *et al.*, 2019), estando estas relacionadas cunha maior concentración de lipopolisacárido, que facilita a circulación de citoquinas pro-inflamatorias e promove unha maior permeabilidade intestinal (Hiravama e Ohno, 2021; Mulak e Bonaz, 2015). Concretamente, nos doentes de Parkinson observouse unha maior prevalencia de úlceras gástricas provocadas por *Helicobacter pylori* ca na poboación xeral. Esta bacteria pode atravesar con facilidade a barreira hematoencefálica, cun efecto neurotóxico degradante de neuronas dopaminérxicas, o que agrava os síntomas do Parkinson, sendo un factor de risco para a enfermidade (Yemula *et al.*, 2021). A maiores, en algúns estudos tamén se observou un aumento dos Firmicutes (Kang *et al.*, 2021), así como se veu en análises fecais un aumento de bacterias gramnegativas proinflamatorias do xénero *Ralstonia* (Yemula *et al.*, 2021).

Analizando microorganismo a microorganismo, sábese que as bacterias do xénero *Akkermansia*, como *Akkermansia muciniphila*, se alimentan do moco das paredes intestinais (Shen *et al.*, 2021), obtendo del enerxía e deixando a superficie intestinal vulnerable ante a infección de determinados patóxenos (Kang *et al.*, 2021; Hiravama e Ohno, 2021). Por outra banda, a diminución das concentración de *Prevotella copri* e *Prevotella clara*, están consideradas biomarcadores para o diagnóstico da enfermidade de Parkinson (Shen *et al.*, 2021; Boulos *et al.*, 2019). Tamén está documentado que un aumento de Enterobacteriaceae, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Proteus* e *Escherichia-Shigella* se correlaciona cun aumento na produción de endotoxinas proinflamatorias (Boulos *et al.*, 2019; Kang *et al.*, 2021).

Pola súa parte, os microorganismos pertencentes á familia Bifidobacteriaceae, iniben o crecemento excesivo de bacterias intestinais nocivas, polo que o descenso producido nestes pacientes colabora cun maior avance da enfermidade. De igual xeito ca os pertencentes á familia Christensenellaceae, que tamén están directamente relacionados co empeoramento dos síntomas motores (Shen *et al.*, 2021).

Relacionado coa diminución dos membros do xénero *Faecalibacterium* tamén se atopa a diminución da produción de ácidos graxos de cadea corta e metabolitos antiinflamatorios, moi importantes na regulación da permeabilidade da barreira intestinal e da inflamación (**Figura 3**). Isto tamén ocorre no caso das familias Ruminococcaceae, Roseburia e Lachnospiraceae, así como nos xéneros *Blautia* e *Coprococcus*, tamén produtoras de ácidos graxos de cadea corta (Hiravama e Ohno, 2021; Boulos *et al.*, 2019).

Ademais, observouse tamén que máis do 50% dos pacientes de Parkinson presentaban un sobrecrecemento bacteriano no intestino delgado (SIBO, *small intestine bacterial overgrowth*), contribuíndo tamén a un aumento da permeabilidade intestinal e agravando os síntomas motores desta enfermidade (Mulak e Bonaz, 2015; Kang *et al.*, 2021).

Así, ante a diminución ou aumento da diversidade microbiana, así como mediante a disbiose da microbiota intestinal dos pacientes de Parkinson, prodúcese eventos de alteración da permeabilidade da barreira intestinal e inflamación, facilitando o incorrecto pregamento de α -sinucleína, coa dexeneración e morte neuronal de neuronas dopaminérxicas que caracteriza o Parkinson (Mulak e Bonaz, 2015; Kang *et al.*, 2021).

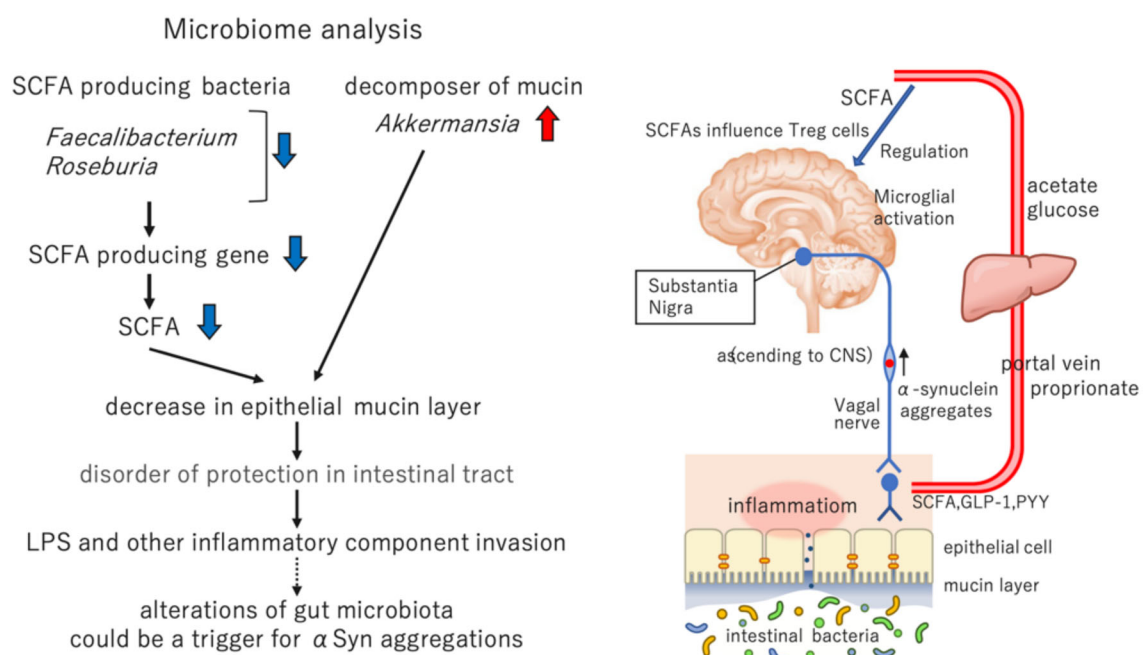


Figura 3. Esquema do papel dos ácidos graxos de cadea curta nos procesos de permeabilidade intestinal e inflamación. A diminución da produción dos ácidos graxos de cadea curta causa un aumento da permeabilidade intestinal e promovendo procesos de inflamación e incorrecto pregamento de α -sinucleína que, e a través do nervio vago, é transportada ata o sistema nervioso central. Fonte: imaxe obtida de Hirayama e Ohno (2021).

5.3. Esclerose Lateral Amiotrófica

5.3.1. Definición e etiología

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é unha enfermidade neurodexenerativa que cursa co deterioro e dexeneración das neuronas motoras superiores e inferiores, actualmente sen tratamento nin cura (Gotkine *et al.*, 2020; Boddy *et al.*, 2012) e sen unha etiología

identificada (Di Gioia *et al.*, 2020). Afecta principalmente a persoas cunha idade comprendida entre os 50 e os 75 anos (Casani-Cubel *et al.*, 2021), cunha incidencia media de 2,8 casos cada 100.000 persoas por ano (Martin *et al.*, 2022) e ademais, está documentado que a súa incidencia é maior en poboacións caucásicas (D'Antona *et al.*, 2021).

A súa esperanza de vida sitúase nos 2-5 anos dende a aparición dos primeiros síntomas (Di Gioia *et al.*, 2020; Castillo e Marzo, 2019), como son a dificultade para falar, tragar e respirar, rixidez, espasmos e a redución da acción muscular voluntaria e involuntaria, entre outros, o que provoca unha incapacidade total que acaba en pouco tempo coa vida do paciente (Casani-Cubel *et al.*, 2021; Obrenovich *et al.*, 2020). En termos xerais, trátase dunha enfermidade caracterizada por unha inflamación do sistema nervioso central e deficiencias no metabolismo enerxético (Sarkar *et al.*, 2021).

Sábese que aproximadamente un 10% dos casos se dan a raíz da predisposición xenética da persoa que a padece, mentras que a porcentaxe restante se debe a unha aparición esporádica da enfermidade (Casani-Cubel *et al.*, 2021; Di Gioia *et al.*, 2020). Ademais, crese que unha disbiose na microbiota podería ser un factor de risco para a súa aparición.

5.3.2. Microbiota e Esclerose Lateral Amiotrófica

A día de hoxe, o que se sabe sobre a influencia da microbiota na ELA é que podería modificar a súa gravidade ou modelar o transcurso da enfermidade, mais non se sabe se podería influír na súa orixe principal (Gotkine *et al.*, 2020; Boddy *et al.*, 2012). Da mesma forma ca no Alzheimer e o Parkinson, observouse que a microbiota dos pacientes de ELA está alterada principalmente cunha redución na diversidade microbiana en comparación cos controis sans (Boddy *et al.*, 2012). Ademais, tamén se observaron episodios de permeabilidade intestinal modulada principalmente polos niveis baixos de ácidos graxos de cadea corta, produto das bacterias intestinais, así como un nivel alto de produción de citoquinas proinflamatorias (Casani-Cubel *et al.*, 2021).

En canto aos microorganismos presentes na microbiota de doentes de ELA, observouse como as Actino bacterias, Bacteroidetes, Firmicutes e Verrucomicrobia se atopaban alteradas nas primeiras etapas da enfermidade, concretamente cun aumento da súa diversidade (Fung *et al.*, 2017; Zhai *et al.*, 2019). Así, os dez xéneros principais identificados foron *Bacteroides*, *Blautia*, *Faecalibacterium*, *Escherichia-Shigella*, *Anaerostipes*,

Streptococcus, *Akkermansia*, *Fusicatenibacter*, *Megamonas*, e *Bifidobacterium* (Zhai *et al.*, 2019).

En canto a familias, documentouse un aumento de Ruminococcaceae, Coriobacteriaceae, Verrucomicrobioaceae, Lactobacillaceae e Veillonellaceae, mentras que pola contra, a diversidade de Lachnospiraceae, Clostridiaceae e Eubacteriaceae se veu reducida (Di Gioia *et al.*, 2020; Fung *et al.*, 2017). Observouse tamén un aumento dos xéneros *Dorea*, *Anaerostipes*, *Lactobacillus*, *Citrobacter*, *Coprococcus* e algún xéneros pertencentes á familia Ruminococcaceae (Casani-Cubel *et al.*, 2021; Di Gioia *et al.*, 2020). Pola contra, observouse unha diminución dos xéneros *Megamonas*, *Prevotella* e algúns xéneros da familia Lachnospiraceae, así como tamén de *Faecalibacterium* e *Bacteroides* (Zeng *et al.*, 2020; Casani-Cubel *et al.*, 2021).

Máis concretamente, documentouse un aumento de *Escherichia coli* e de Enterobacterias (Fung *et al.*, 2017; Castillo e Marzo, 2019). Mentras que, pola contra, se observou unha redución de levaduras e de *Enterococcus columbae* a nivel de especie, así como de especies produtoras de ácidos graxos de cadea corta (Casani-Cubel *et al.*, 2021; Zeng *et al.*, 2020).

En canto á proporción de Firmicutes e Bacteroidetes observáronse resultados contraditorios (Boddy *et al.*, 2012). Nalgúns estudos documentouse unha redución de Firmicutes, fronte a un aumento de Bacteroidetes (Casani-Cubel *et al.*, 2021; Zeng *et al.*, 2020), mentras que noutros se documentou o contrario (Zhai *et al.*, 2019; Martin *et al.*, 2022).

Esta disbiose pode estar condicionada polo cambio de dieta ao que se ven obrigados os enfermos de ELA debido á discapacidade relacionada coa enfermidade (Boddy *et al.*, 2012).

5.4. Esclerose Múltiple

5.4.1. Definición e etioloxía

A Esclerose Múltiple é unha enfermidade neurodexenerativa e inflamatoria crónica, que afecta principalmente ao sistema nervioso central (Soldan e Lieberman, 2023; Zhang *et al.*, 2022).

Presenta unha incidencia media de 35,9 casos cada 100.000 persoas e, concretamente, 2,8 millóns de persoas están afectadas por esta enfermidade mundialmente. Ademais, dita incidencia está aumentando entre a poboación máis nova, afectando tamén a nenos de

curta idade (Soldan e Lieberman, 2023), así como tamén está demostrado que afecta maioritariamente ás mulleres, sendo de tres a catro veces máis frecuente nelas ca nos homes (Cleghorn, 2022). A maiores do sexo, tamén está documentado como factor de risco da Esclerose Múltiple a predisposición xenética, a orixe étnica e a latitude, incluíndo nesta os niveis de luz solar, a dispoñibilidade de vitamina D e diversos tipos de virus (Tarlinton *et al.*, 2020), así como tamén outros factores ambientais como poden ser o tabaquismo e a obesidade (Zhu *et al.*, 2020; Soldan e Lieberman, 2023). A súa etioloxía segue a ser descoñecida, mais sábese que pode estar provocada polo sistema inmunitario innato e adaptativo, que provocan a rotura das vainas de mielina que cobren as fibras nerviosas (Ahmed *et al.*, 2019), ademais, sábese que na súa aparición os factores ambientais son máis determinantes ca os xenéticos (Zhu *et al.*, 2020).

Os seus síntomas iniciais poden ser solitarios e puntuais (Houen *et al.*, 2020), pero a medida que avanza a enfermidade vanse agravando e vai aparecendo a disfunción motora, sexual e sensorial, a ataxia, a demencia ou o deterioro cognitivo, entre outros (Soldan e Lieberman, 2023). Ademais, a través de imaxes de resonancia magnética é posible visualizar as súas características lesións en forma de bandas no líquido cefalorraquídeo e lesións desmielinizantes na sustancia branca e gris do sistema nervioso central (Soldan e Lieberman, 2023).

5.4.2. Microbiota e Esclerose Múltiple

De igual forma ca nas enfermidades mencionadas con anterioridade, documentouse unha prevalencia de intestino permeable en pacientes de esclerose múltiple (Zhu *et al.*, 2020).

Centrando o estudo na composición da microbiota destas persoas, observouse un aumento de Archaea e unha diminución de Firmicutes, como *Faecalibacterium prausnitzii*, e Bacteroidetes respecto dos controis sans. Tamén se observou como aumentaron os xéneros *Psuedomonas*, *Streptococcus*, *Blautia* e *Dorea*, mentras que diminuíron *Parabacteroides*, *Clostridium*, *Roseburia* e *Prevotella*. Veuse, ademais, como as Fusobacterias se relacionaban cun maior risco de recaída ante a enfermidade, así como tamén se relacionou esta doenza con *Akkermansia* (Zhu *et al.*, 2020; Boulou *et al.*, 2019; Boussamet, *et al.*, 2022). Observando estes datos de diversidade microbiana, vese como os microorganismos produtores de ácidos graxos de cadea corta se atopan reducidos na microbiota de enfermos de Esclerose Múltiple, así como tamén se ven aumentadas diversos

xéneros promotores da inflamación, coma *Akkermansia* ou as Proteobacterias (Boussamet, *et al.*, 2022).

Ademais, a Esclerose Múltiple está directamente relacionada co axente causal da mononucleose infecciosa, o virus de Epstein-Bar (VEB) (Houen e Trier, 2021).

Polo tanto, unha vez máis se pode comprobar como os microorganismos, e neste caso un virus infeccioso, poden ter un papel moi relevante na aparición e desenvolvemento de enfermidades neurodexenerativas e autoinmunes.

5.5. Enfermidade de Huntington

5.5.1. Definición e etioloxía

A enfermidade de Huntington é un trastorno neurodexenerativo e psiquiátrico hereditario autosómico dominante (Jiménez-Sánchez *et al.*, 2017; Alonso *et al.*, 2019). Trátase dunha enfermidade progresiva (Kong *et al.*, 2021) provocada por unha mutación do xen codificante da proteína huntingtina, caracterizada pola repetición de trinucleótidos citosina-adenina-guanina (CAG) (Wasser *et al.*, 2020).

A súa incidencia media situase nos 5-10 casos cada 100.000 persoas en Europa (Jiménez-Sánchez *et al.*, 2017; Roos, 2010), mentras que nas persoas de ascendencia asiática e africana a súa incidencia se sitúa nos 0,1-2 casos por cada 100.000 (Alonso *et al.*, 2019), observándose unha maior prevalencia entre a poboación caucásica (Roos, 2010). Afecta principalmente a persoas de 33 a 55 anos, tratándose dunha enfermidade cunha duración media de 17 a 20 anos (Roos, 2010; Alonso *et al.*, 2019). Ademais, a pesares de ser unha enfermidade hereditaria, as condicións ambientais tamén son consideradas un factor de risco para a aparición da enfermidade (Kong *et al.*, 2021).

Entre os seus síntomas máis comúns atópanse os movementos coreicos involuntarios e alteracións tanto motoras, como psiquiátricas e cognitivas (Du *et al.*, 2021), incluíndo unha perda de peso involuntaria, alteracións da fala, disfasia, bradicinesia, rixidez, trastorno obsesivo-compulsivo, depresión, psicose, demencia... (Jiménez-Sánchez *et al.*, 2017; Roos, 2010). Así, esta enfermidade provoca unha redución do volume cerebral e a dexeneración do corpo estriado e perda de neuronas espiñais (Jiménez-Sánchez *et al.*, 2017) e, ademais, os pacientes desta enfermidade tamén presentan diversas alteracións gastrointestinais, como poden ser a diarrea, gastrite, deficiencia na concentración de diversos nutrientes, etc. (Wasser *et al.*, 2020).

Está demostrado que os síntomas psíquicos preceden aos motores que, xunto coa gran dependencia á que están suxeitos os pacientes, provocan que o suicidio sexa a segunda causa de morte máis común dos enfermos de Huntington (Roos, 2010; Wasser *et al.*, 2020).

5.5.2. Microbiota e Huntington

Debido a que a microbiota intestinal pode desempeñar un papel moi relevante na función cognitiva, no sono e no estado de ánimo, diversos estudos están a esclarecer a súa relación coa enfermidade de Huntington (Wasser *et al.*, 2020).

En xeral, nos enfermos de Huntington observouse unha predominancia de Firmicutes e Bacteroidetes, seguidos das Proteobacterias, Actinobacterias e Verrucomicrobia, de igual xeito ca nas enfermidades vistas anteriormente. Máis concretamente, centrando o estudo nas familias, a máis abundante é Lachnospiraceae, seguida de Bacteridaceae, Porphyromonadaceae, Prevotellaceae e Clostridiaceae (Kong *et al.*, 2021). Ademais, observouse concretamente un aumento en Bacteroidetes, fronte unha diminución de Firmicutes, asociado a un déficit motor e a unha alteración do peso corporal (Wasser *et al.*, 2020). Así, na microbiota destes doentes veuse un aumento das familias Oxalobacteraceae, Lactobacillaceae e Desulfovibrionaceae e, máis concretamente, dos xéneros *Intestinimonas*, *Bilophila*, *Lactobacillus*, *Oscillibacter* e *Dialister*, mentras que en todos os casos se veu reducida a diversidade de *Clostridium* (Du *et al.*, 2021).

Nun estudo realizado con pacientes de Huntington, veuse como no caso dos homes, as familias Akkermansiaceae, Bacteroidaceae, Clostridiaceae, Enterobacteriaceae, Lachnospiraceae e Bifidobacteriaceae, entre outras, se viron alteradas, mentras que nas mulleres non se documentou cambio algún. Estes datos resultan ser bastante significativos debido a que a maior presenza de *Akkermansia* está directamente relacionada cun aumento da permeabilidade intestinal e unha diminución da efectividade da barreira protectora do intestino, do mesmo xeito que unha diminución de Firmicutes e Lachnospiraceae inflúe na inflamación debido a súa capacidade de produción de ácidos graxos de cadea corta (Wasser *et al.*, 2020).

Así, poderíase suxerir que a enfermidade de Huntington se ve afectada por diversos factores como poden ser o sexo e a microbiota intestinal (Wasser *et al.*, 2020).

6. CONCLUSIÓN

Está demostrado que en todas as enfermidades neurodexenerativas tratadas se produce unha alteración microbiana a nivel da microbiota intestinal que intervén no desenvolvemento e gravidade da enfermidade. Analizando minuciosamente a composición desta microbiota, así como os metabolitos e toxinas secretados por ela, poderíase chegar a esclarecer a súa orixe e unha posible etioloxía, ademais de facilitar a búsqueda de novos tratamentos paliativos dos síntomas, ou inclusive, unha cura total.

CONCLUSIÓN

Está demostrado que en todas las enfermedades neurodegenerativas tratadas se produce una alteración microbiana a nivel de la microbiota intestinal que interviene en el desarrollo y gravedad de la enfermedad. Analizando minuciosamente la composición de esta microbiota, así como los metabolitos y toxinas secretados por ella, se podría llegar a descubrir su origen y una posible etiología, además de facilitar la búsqueda de nuevos tratamientos paliativos de sus síntomas, o incluso, una cura total.

CONCLUSION

It has been demonstrated that in all treated neurodegenerative diseases there is a microbial alteration at the level of the intestinal microbiota that is involved in the development and severity of the disease. By carefully analyzing the composition of this microbiota, as well as the metabolites and toxins secreted by it, we could discover its origin and a possible etiology, in addition to facilitating the search for new palliative treatments for its symptoms, or even a total cure.

7. BIBLIOGRAFÍA

Ahmed, S.I., Aziz, K., Gul, A., Samar, S.S., Bareeqa, S.B. (2019). Risk of Multiple Sclerosis in Epstein-Barr Virus Infection. *Cureus*. 11(9):e5699. doi: 10.7759/cureus.5699.

Alianza Española de Enfermedades Neurodegenerativas (2016). Estudio sobre las enfermedades neurodegenerativas en España y su impacto económico y social. Universidad Complutense de Madrid. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/43893/1/Informe%20NeuroAlianza%20Completo%20v.51.pdf>

- Alonso, R., Pisa, D., Carrasco, L. (2019). Brain Microbiota in Huntington's Disease Patients. *Front Microbiol.* 10:2622. doi: 10.3389/fmicb.2019.02622.
- Angelucci, F., Cechova, K., Amlerova, J., Hort, J. (2019). Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 16(1):108. doi: 10.1186/s12974-019-1494-4.
- Arponen, S. (2021). ¡Es la microbiota, idiota! Editorial Alienta. 368pp.
- Boddy, S.L., Giovannelli, I., Sassani, M., Cooper-Knock, J., Snyder, M.P., Segal, E., Elinav, E., Barker, L.A., Shaw, P.J., McDermott, C.J. (2012). The gut microbiome: a key player in the complexity of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *BMC Medicine.* 19(1):13. doi: 10.1186/s12916-020-01885-3.
- Boulos, C., Yaghi, N., El Hayeck, R., Heraoui, GN., Fakhoury-Sayegh, N. (2019). Nutritional Risk Factors, Microbiota and Parkinson's Disease: What Is the Current Evidence? *Nutrients.* 11(8):1896. doi: 10.3390/nu11081896.
- Boussamet, L., Rajoka, M.S.R., Berthelot, L. (2022). Microbiota, IgA and Multiple Sclerosis. *Microorganisms.* 10(3):617. doi: 10.3390/microorganisms10030617.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R.A.I., Steur, E.N.H.J., Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24:197–211. 10.1016/S0197-4580(02)00065-9
- Casani-Cubel, J., Benlloch, M., Sanchis-Sanchis, C.E., Marin, R., Lajara-Romance, J.M., de la Rubia Orti, J.E. (2021). The Impact of Microbiota on the Pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis and the Possible Benefits of Polyphenols. An Overview. *Metabolites.* 11(2):120. doi: 10.3390/metabo11020120.
- Castillo, F., Marzo, M.E. (2019). Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de diferentes enfermedades neurológicas. *Neurología.* Vol. 37, 6. Pag. 492-498. Doi: 10.1016/j.nrl.2019.03.017.
- Chen, Y., Zhou, J., Wang, L. (2021). Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 11:625913. doi: 10.3389/fcimb.2021.625913.
- Cleghorn, E. (2022). Enfermas. Editorial Paidós. 512 pp.
- D'Antona, S., Caramenti, M., Porro, D., Castiglioni, I., Cava, C. (2021). Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Diet Review. *Foods.* 10(12):3128. doi: 10.3390/foods10123128.
- Dibello, V., Lozupone, M., Manfredini, D., Dibello, A., Zupo, R., Sardone, R., Daniele, A., Lobbezoo, F., Panza, F. (2021). Oral frailty and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neural Regeneration Research.* 16(11):2149-2153. doi: 10.4103/1673-5374.310672.

- Di Gioia, D., Bozzi Cionci, N., Baffoni, L., Amoruso, A., Pane, M., Mogna, L., Gaggia, F., Lucenti, M.A., Bersano, E., Cantello, R., De Marchi, F., Mazzini, L. (2020). A prospective longitudinal study on the microbiota composition in amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Med.* 18(1):153. doi: 10.1186/s12916-020-01607-9.
- Du, G., Dong, W., Yang, Q., Yu, X., Ma, J., Gu, W., Huang, Y. (2021). Altered Gut Microbiota Related to Inflammatory Responses in Patients With Huntington's Disease. *Front Immunol.* 11:603594. doi: 10.3389/fimmu.2020.603594.
- Elsworth, J.D. (2020). Parkinson's disease treatment: past, present, and future. *Journal of Neural Transmission (Vienna).* 127(5):785-791. doi: 10.1007/s00702-020-02167-1.
- Fang, P., Kazmi, S.A., Jameson, K.G., Hsiao, E.Y. (2020). The Microbiome as a Modifier of Neurodegenerative Disease Risk. *Cell Host Microbe.* 28(2):201-222. doi: 10.1016/j.chom.2020.06.008.
- Fundación Centro de Investigación Enfermedades Neurológicas. Enfermedades Neurodegenerativas 2020/22. Gobierno de España. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: <https://www.fundacioncien.es/donaciones/enfermedades-neurodegenerativas-2020-ano-internacional-de-la-investigacion-e-innovacion>
- Fung, T.C., Olson, C.A., Hsiao, E.Y. (2017). Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nature Neuroscience.* 20(2):145-155. doi: 10.1038/nn.4476.
- Gotkine, M., Kviatcovsky, D., Elinav, E. (2020). Amyotrophic lateral sclerosis and intestinal microbiota-toward establishing cause and effect. *Gut Microbes.* 11(6):1833-1841. doi: 10.1080/19490976.2020.1767464.
- Gubert, C., Kong, G., Renoir, T., Hannan, A.J. (2020). Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: Implications for neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis.* 134:104621. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104621.
- Houen, G., Trier, N.H. (2021). Epstein-Barr Virus and Systemic Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 11:587380. doi: 10.3389/fimmu.2020.587380.
- Houen, G., Trier, N.H., Frederiksen, J.L. (2020). Epstein-Barr Virus and Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 11:587078. doi: 10.3389/fimmu.2020.587078.
- Jimenez-Sanchez, M., Licitra, F., Underwood, B.R., Rubinsztein, D.C. (2017). Huntington's Disease: Mechanisms of Pathogenesis and Therapeutic Strategies. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 7(7):a024240. doi: 10.1101/cshperspect.a024240.
- Kang, Y., Kang, X., Zhang, H., Liu, Q., Yang, H., Fan, W. (2021). Gut Microbiota and Parkinson's Disease: Implications for Faecal Microbiota Transplantation Therapy.

- American Society for Neurochemistry. 13:17590914211016217. doi: 10.1177/17590914211016217.
- Kim, Y.K., Shin, C. (2018). The Microbiota-Gut-Brain Axis in Neuropsychiatric Disorders: Pathophysiological Mechanisms and Novel Treatments. *Current Neuropharmacology*. 16(5):559-573. doi: 10.2174/1570159X15666170915141036.
- Kong, G., Ellul, S., Narayana, V.K., Kanojia, K., Ha, H.T.T., Li, S., Renoir, T., Cao, K.L., Hannan, A.J. (2021). An integrated metagenomics and metabolomics approach implicates the microbiota-gut-brain axis in the pathogenesis of Huntington's disease. *Neurobiol Dis*. 148:105199. doi: 10.1016/j.nbd.2020.105199.
- Konjevod, M., Perkovic, M.K, Sáiz, J., Strac, D.S., Barbas, C, Rojo, D. (2021). Metabolomics analysis of microbiota-gut-brain axis in neurodegenerative and psychiatric diseases. *J Pharm Biomed Anal*. 194:113681. doi: 10.1016/j.jpba.2020.113681.
- Leblhuber, F., Ehrlich, D., Steiner, K., Geisler, S., Fuchs, D., Lanser, L., Kurz, K. (2021). The Immunopathogenesis of Alzheimer's Disease Is Related to the Composition of Gut Microbiota. *Nutrients*. 13(2):361. doi: 10.3390/nu13020361.
- Liu, S., Gao, J., Zhu, M., Liu, K., Zhang, H.L. (2020). Gut Microbiota and Dysbiosis in Alzheimer's Disease: Implications for Pathogenesis and Treatment. *Mol Neurobiol*. 57(12):5026-5043. doi: 10.1007/s12035-020-02073-3.
- López-Goñi I. (2018). *Microbiota: Los Microbios de tu Organismo*. Editorial Guadalmazán. 272 pp.
- Luca, M., Di Mauro, M., Di Mauro, M., Luca, A. (2019). Gut Microbiota in Alzheimer's Disease, Depression, and Type 2 Diabetes Mellitus: The Role of Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2019:4730539. doi: 10.1155/2019/4730539.
- Madigan, M. T., Martinko, J. M., Bender, K. S., Buckley, D. H., & Stahl, D. A. (2015). *Brock Biología de los Microorganismos (14º ed.)*. Madrid: Pearson.
- Martin, S., Battistini, C., Sun, J. (2022). A Gut Feeling in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Microbiome of Mice and Men. *Front Cell Infect Microbiol*. 12:839526. doi: 10.3389/fcimb.2022.839526.
- McGrattan, A.M., McGuinness, B., McKinley, M.C., Kee, F., Passmore, P., Woodside, J.V., McEvoy, C.T. (2019). Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer's Disease. *Curr Nutr Rep*. 8(2):53-65. doi: 10.1007/s13668-019-0271-4.
- Megur, A., Baltriukienė, D., Bukelskienė, V., Burokas, A. (2020). The Microbiota-Gut-Brain Axis and Alzheimer's Disease: Neuroinflammation Is to Blame? *Nutrients*. 13(1):37. doi: 10.3390/nu13010037.

- Mönckeberg, F., & Corsini, G. (2011). Microbiota Intestinal, metabolismo y balance calórico. *Revista Chilena de Nutrición*, 38(4), 477–481. doi: 10.4067/S0717-75182011000400011.
- Mulak, A., Bonaz, B. (2015). Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World Journal of Gastroenterology*. 21(37):10609-20. doi: 10.3748/wjg.v21.i37.10609.
- Narengaowa, Kong, W., Lan, F., Awan, U.F., Qing, H., Ni, J. (2021) The Oral-Gut-Brain AXIS: The Influence of Microbes in Alzheimer's Disease. *Front Cell Neurosci*. 15:633735. doi: 10.3389/fncel.2021.633735.
- Obrenovich, M., Jaworski, H., Tadimalla, T., Mistry, A., Sykes, L., Perry, G., Bonomo, R.A. (2020). The Role of the Microbiota-Gut-Brain Axis and Antibiotics in ALS and Neurodegenerative Diseases. *Microorganisms*. 8(5):784. doi: 10.3390/microorganisms8050784.
- Pluta, R., Ułamek-Kozioł, M., Januszewski, S., Czuczwar, S.J. (2020). Gut microbiota and pro/prebiotics in Alzheimer's disease. *Aging (Albany NY)*. 12(6):5539-5550. doi: 10.18632/aging.102930.
- Rojas, M. (2018). *Cómo hacer que te pasen cosas buenas*. Editorial Espasa. 237 pp.
- Roos, R.A. (2010). Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 20;5:40. doi: 10.1186/1750-1172-5-40.
- Sarkar, A., Yoo, J.Y., Ozorio, S.V., Morgan, K.H., Groer, M. (2021). The Association between Early-Life Gut Microbiota and Long-Term Health and Diseases. *Journal of Clinical Medicine*. 10(3):459. doi: 10.3390/jcm10030459.
- Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C.E., Cummings, J., van der Flier, W.M. (2021). Alzheimer's disease. *Lancet*. 397(10284):1577-1590. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4.
- Shen, T., Yue, Y., He, T., Huang, C., Qu, B., Lv, W., Lai, H.Y. (2021). The Association Between the Gut Microbiota and Parkinson's Disease, a Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci*. 13:636545. doi: 10.3389/fnagi.2021.636545.
- Singh, A., Dawson, T.M., Kulkarni, S. (2021). Neurodegenerative disorders and gut-brain interactions. *J Clin Invest*. 131(13):e143775. doi: 10.1172/JCI143775.
- Socała, K., Doboszewska, U., Szopa, A., Serefko, A., Włodarczyk, M., Zielińska, A., Poleszak, E., Fichna, J., Wlaź, P. (2021). The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Res*. 172:105840. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105840.
- Soldan, S.S., Lieberman, P.M. (2023). Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Nat Rev Microbiol*. 21(1):51-64. doi: 10.1038/s41579-022-00770-5.

- Tarlinton, R.E., Martynova, E., Rizvanov, A.A., Khaiboullina, S., Verma, S. (2020). Role of Viruses in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Viruses*. 12(6):643. doi: 10.3390/v12060643.
- Vascellari, S., Palmas, V., Melis, M., Pisanu, S., Cusano, R., Uva, P., Perra, D., Madau, V., Sarchioto, M., Oppo, V., Simola, N., Morelli, M., Santoru, M.L., Atzori, L., Melis, M., Cossu, G., Manzin, A. (2020). Gut Microbiota and Metabolome Alterations Associated with Parkinson's Disease. *mSystems*. 5(5):e00561-20. doi: 10.1128/mSystems.00561-20.
- Wang, H.X., Wang, Y.P. (2016). Gut Microbiota-brain Axis. *Chin Med J (Engl)*. 129(19):2373-80. doi: 10.4103/0366-6999.190667.
- Wasser, C.I., Mercieca, E.C., Kong, G., Hannan, A.J., McKeown, S.J., Glikmann-Johnston, Y., Stout, J.C. (2020). Gut dysbiosis in Huntington's disease: associations among gut microbiota, cognitive performance and clinical outcomes. *Brain Commun*.2(2):fcaa110. doi: 10.1093/braincomms/fcaa110.
- Yemula, N., Dietrich, C., Dostal, V., Hornberger, M. (2021). Parkinson's Disease and the Gut: Symptoms, Nutrition, and Microbiota. *Journal of Parkinson's Disease*. (4):1491-1505. doi: 10.3233/JPD-212707.
- Zeng, Q., Shen, J., Chen, K., Zhou, J., Liao, Q., Lu, K., Yuan, J., Bi, F. (2020). The alteration of gut microbiome and metabolism in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Sci Rep*. 10(1):12998. doi: 10.1038/s41598-020-69845-8.
- Zhai, C.D., Zheng, J.J., An, B.C., Huang, H.F., Tan, Z.C. (2019). Intestinal microbiota composition in patients with amyotrophic lateral sclerosis: establishment of bacterial and archaeal communities analyses. *Chin Med J (Engl)*. 132(15):1815-1822. doi: 10.1097/CM9.0000000000000351.
- Zhang, N., Zuo, Y., Jiang, L., Peng, Y., Huang, X., Zuo, L. (2022). Epstein-Barr Virus and Neurological Diseases. *Front Mol Biosci*. 8:816098. doi: 10.3389/fmolb.2021.816098.
- Zhu, S., Jiang, Y., Xu, K., Cui, M., Ye, W., Zhao, G., Jin, L., Chen, X. (2020). The progress of gut microbiome research related to brain disorders. *Journal of Neuroinflammation*. 17(1):25. doi: 10.1186/s12974-020-1705-z.