



# *Microbiota Intestinal en pacientes con enfermedades neurodegenerativas: Revisión bibliográfica*

Angie Daniela Salazar Quintero  
Bleidy Yelissa Prieto Cerquera

**Asesora:**

Karen Andrea Cubillos  
Msc.

**Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Bacteriología y Laboratorio Clínico**

# MICROBIOTA INTESTINAL Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS



## LOS 1.000 PRIMEROS DÍAS DE VIDA

De la concepción hasta los dos años



## EDAD ADULTA



## VEJEZ

### EMBARAZO/ VIDA PRENATAL

### DEL NACIMIENTO HASTA LOS DOS AÑOS

Resultados contradictorios acerca del impacto del embarazo en la microbiota intestinal.<sup>(1)(2)</sup>

Gran riqueza, diversidad y predominancia de *Firmicutes* y *Bacteroidetes*.

Una microbiota intestinal bastante estable.

Menor diversidad e incremento de grupos bacterianos potencialmente nocivos.<sup>(3)</sup>

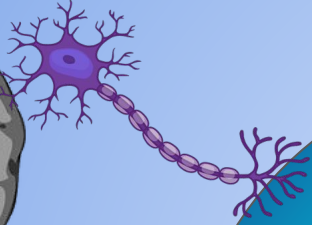


Tomado y adaptado de: Revista Gut Microbiota For Health

Disponible en:

<https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/es/descubra-la-evolucion-de-la-microbiota-intestinal-a-lo-largo-de-la-vida-en-nuestra-nueva-infografia/>

# MICROBIOTA INTESTINAL Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS



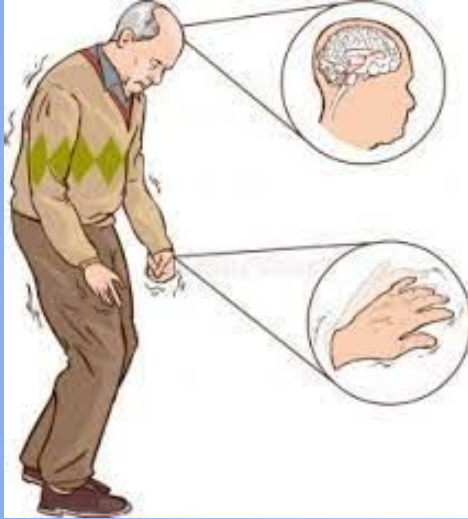
Afectación del sistema nervioso central donde se da la muerte o pérdida progresiva de la funcionalidad de las neuronas.

C  
O  
N  
S  
E  
C  
U  
E  
N  
C  
I  
A  
S



# ¿CUÁL ES EL INTERÉS EN LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS?

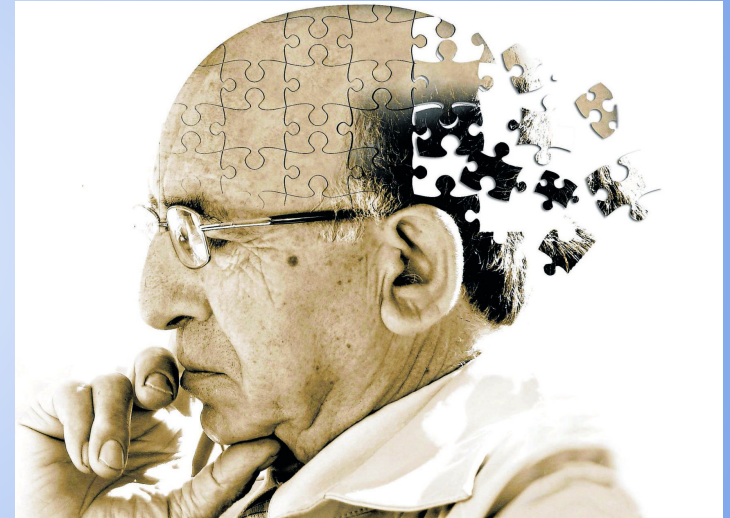
## ENFERMEDAD DE PARKINSON



1990 a 2015 seis millones afectadas y se verá duplicada hacia el 2040

Entre los años 2016 y 2020 fueron diagnosticados 148.224 personas con Parkinson

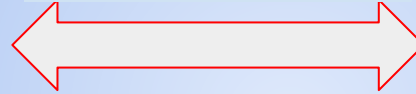
## ENFERMEDAD DE ALZHEIMER



Su prevalencia mundial es de 24 millones y podría cuadruplicarse para 2050

En 2020 342,956 personas mayores de 60 años sufrieron de algún tipo de demencia y 258.498 de ellos tendrán enfermedad de Alzheimer

BUSQUEDA DE BIOMARCADORES



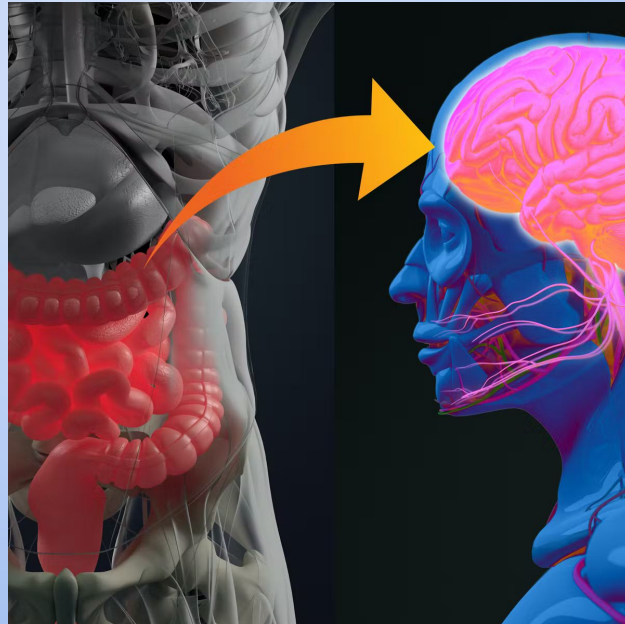
DISBIOSIS INTESTINAL



# OBJETIVOS

## OBJETIVO GENERAL

**Revisar la variabilidad de la microbiota intestinal en pacientes con enfermedades neurodegenerativas.**



# OBJETIVOS

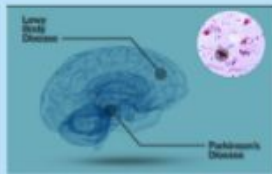
## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar la microbiota intestinal de personas sanas con la microbiota de pacientes con enfermedades neurodegenerativas.
- Identificar los principales géneros bacterianos presentes en la microbiota intestinal de pacientes con enfermedades neurodegenerativas.
- Establecer la influencia de la microbiota intestinal en enfermedades neurodegenerativas.

# ANTECEDENTES

1997

Spillantini et al afirman que los cuerpos de Lewy son inclusiones neurofibrilares cito plasmáticas presentes en la enfermedad de parkinson (EP) y que están constituidos principalmente por agregados mal plegados de la proteína alfa sinucleína



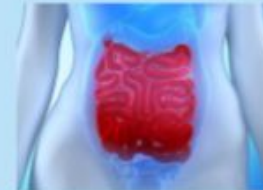
2004



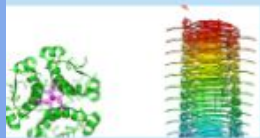
Sudo et al llegan a la conclusión que la microbiota influye en el procesamiento neuronal con respecto al eje endocrino del estrés y esto podría influir en las enfermedades neurodegenerativas.

2006

Braak et al encuentran restos de alfa sinucleína mal plegada en plexos gástricos Meissner y Auerbach, cuyos axones se proyectan hacia la mucosa gástrica y terminan en la proximidad directa de las glándulas gástricas.

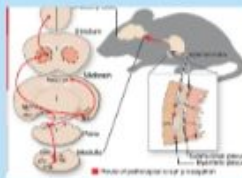


2012



Blanco realiza revisión detallada de los amiloides característicos de la EA, describiendo la fibra de curli producido por la *E. coli*

2014

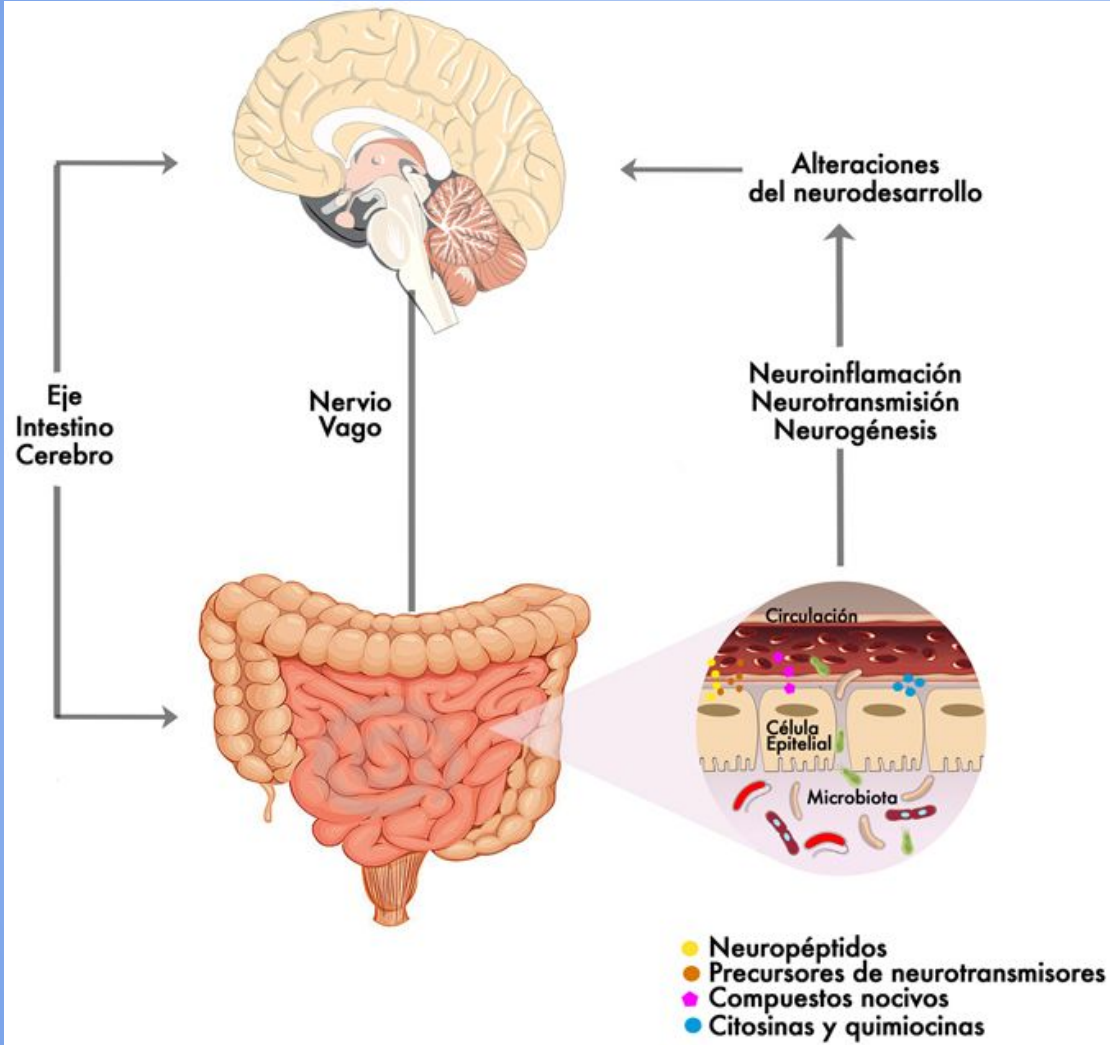


Holmqvist encuentran cumulos de  $\alpha$ -sinucleína presente en el lisado cerebral que habían sido inyectados en el plexo mesentérico.

2017- 2020



Petrov y Difoide realizaron identificación de la microbiota intestinal en pacientes con EP y EA a través de la secuenciación del gen ARNr16S

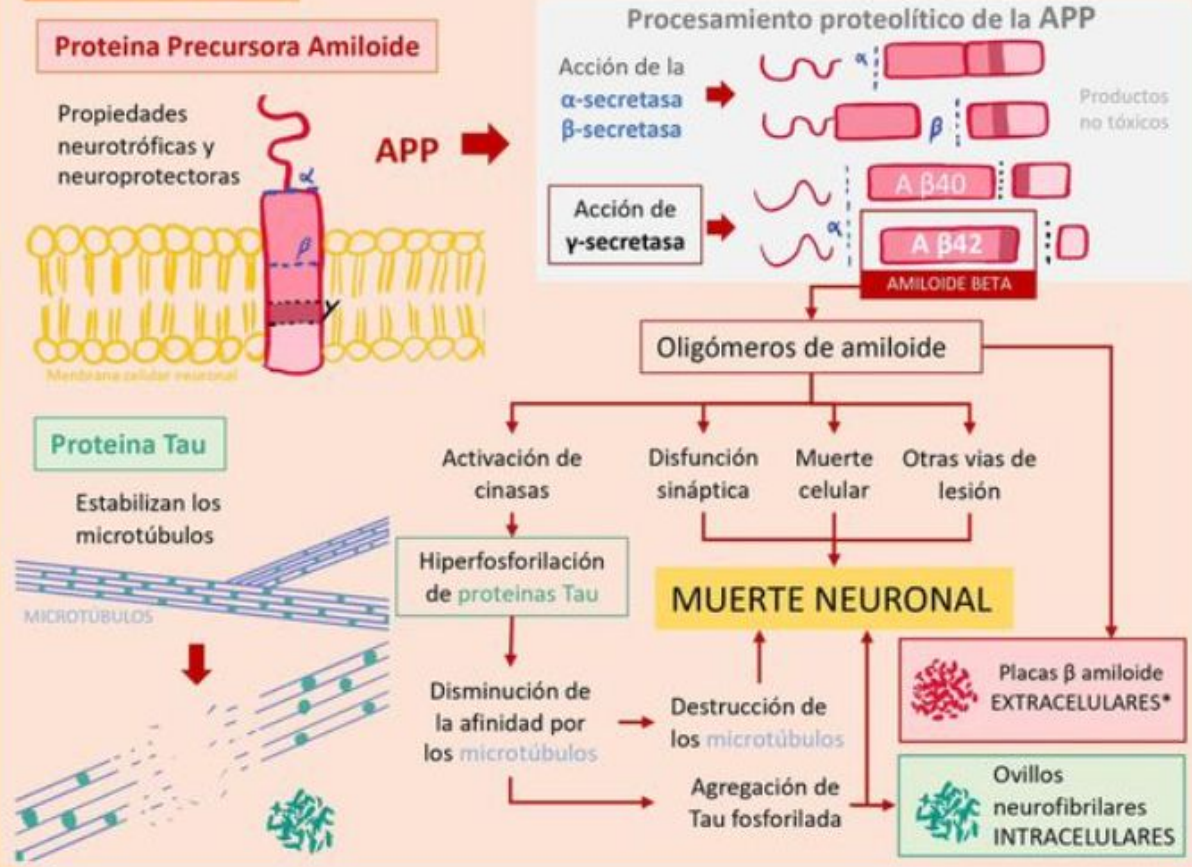


Eje Intestino cerebro. Recuperado de:  
<https://www.neurologia.com/articulo/2017525>



# ALZHEIMER

## FISIOPATOLOGÍA



Se produce una agregación de péptidos beta amiloide (A $\beta$ ) por mal plegado en las placas seniles del cerebro, ovillos de tau hiperfosforilados, que forma los ovillos neurofibrilares, pérdida de neuronas colinérgicas, atrofia de neuritas y aumento del estrés oxidativo

Inicio temprano (EOAD)

Inicio tardío (LOAD)

Tomado de:

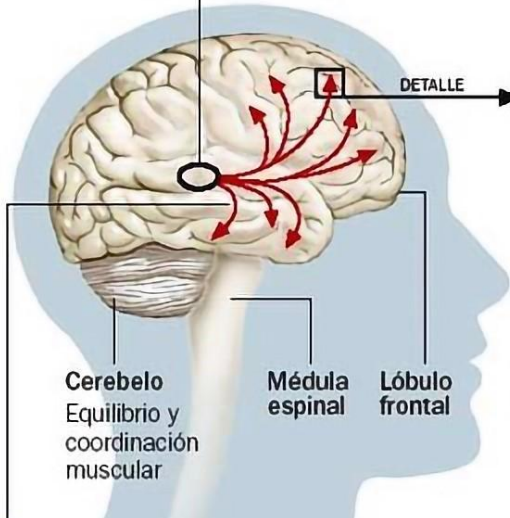
<https://www.facebook.com/AsFyS/photos/a.876158602881762/87926398371649/>

# ENFERMEDAD DE PARKINSON

## EN UNA PERSONA SANA

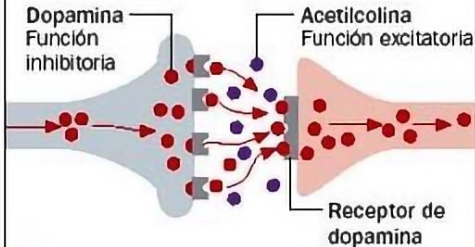
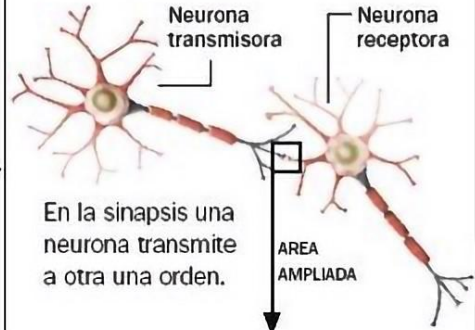
- 1 Las neuronas productoras de **dopamina** se hallan en la zona llamada **sustancia nigra**.

Sustancia nigra



- 2 Estas neuronas transmiten la dopamina hasta las zonas del cerebro que controlan el movimiento y el equilibrio.

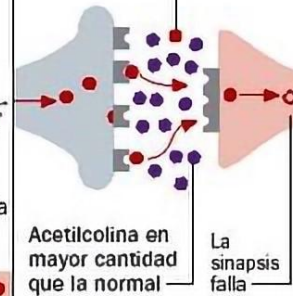
- 3 Las neuronas transmiten la dopamina a través de las **sinapsis**.



- 4 La dopamina, en equilibrio con la acetilcolina (otro neurotransmisor), controla el movimiento.

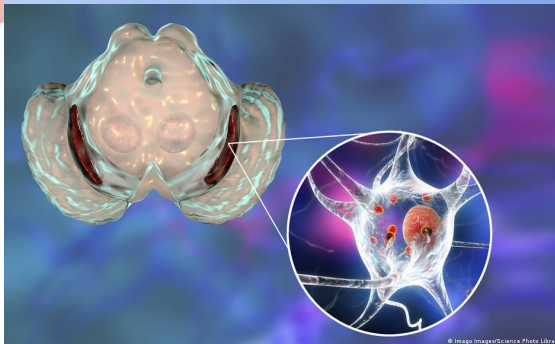
## CON PARKINSON

Debido al deterioro de la sustancia nigra se produce una **baja del nivel del neurotransmisor dopamina**.



**La alta concentración de acetilcolina produce un exceso de actividad que causa el mal de Parkinson.**

Se presenta pérdida progresiva de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra del mesencéfalo por la formación de cuerpos de lewy



Tomado de:  
<https://www.dw.com/es/injertos-de-c%C3%A9lulas-cerebrales-revierten-s%C3%ADntomas-de-parkinson-en-monos/a-56738659>

# MICROBIOTA INTESTINAL NORMAL



**Prenatal**



**Infancy**







**Adolescence**



**Adulthood**

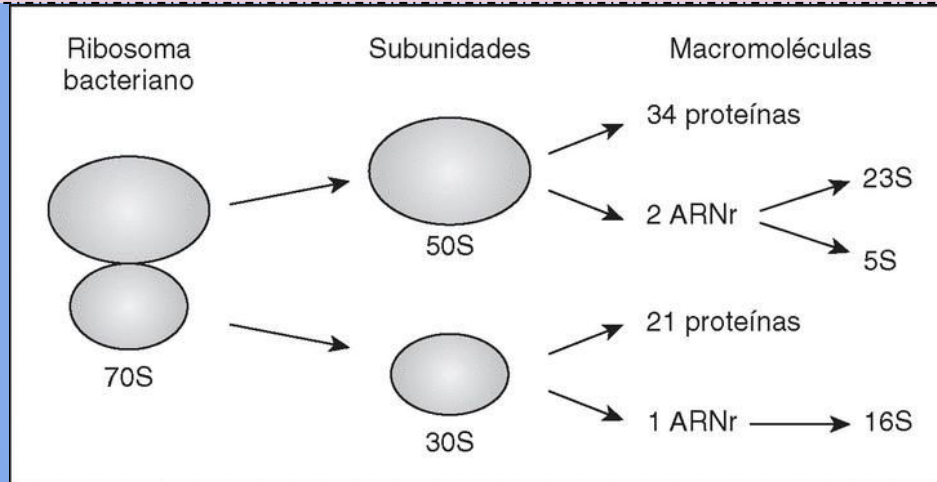


**Aging**

	<b>Prenatal</b>	<b>Infancy</b>	<b>Adolescence</b>	<b>Adulthood</b>	<b>Aging</b>
<b>Proteobacterias/Actinobacteria</b>		40 - 45%	5 - 7%	5 - 15%	0.4 - 5%
 <b>Actinobacteria</b>		10 - 15%	4 - 7%	2 - 5%	7 - 20%
 <b>Bacteroides</b>		20 - 25%	79 - 81%	80 - 85%	50 - 85%
 <b>Firmicutes</b>		10 - 15%	1 - 2%	0.2 - 2%	1 - 24%
 <b>Proteobacteria</b>					

# SECUENCIACIÓN ARNr 16S

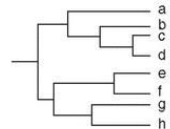
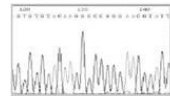
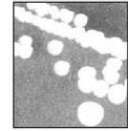
La comparación de las secuencias de los ARNr 16S (o de los genes que los codifican) permite establecer las relaciones filogenéticas existentes entre los organismos procariontas.



Análisis de la secuencia de los ARNr 16S de distintos grupos filogenéticos reveló la presencia de una o más secuencias características denominados oligonucleótidos firma

Tomado de:

<https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-identificacion-bacteriana-mediante-secuenciacion-del-13059055>



# RESULTADOS

## *Filo Bacteroidetes*

- Síntesis de Indol
- Barrera intestinal
- Modula inflamación



## *Filo Firmicutes*

- Indicador de la salud de la microbiota intestinal
- Posible biomarcador



## *Género Lactobacillus*

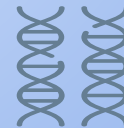
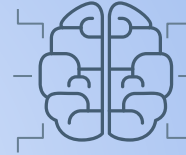
- Inmunidad intestinal
- Regulación Apetito
- GABA

## *Genero Escherichia*

- Síntesis de Catecolaminas
- GABA

## *Genero Clostridium*

- Neuroprotector
- Preservación permeabilidad intestinal



## *Género Bacillus*

- Síntesis de dopamina y norepinefrina

## *Familia Lachnospiraceae*

- Asociado a la inestabilidad postural
- Afecta el trastorno de la marcha

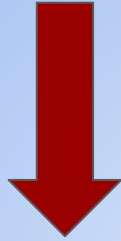
## *Género Shigella*

- Aumento en niveles de LPS
- Aumento de síntomas no motores

# RESULTADOS

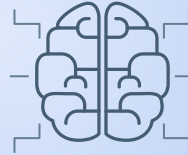
## *Género Prevotella*

- Disminuye hormona grelina
- Disminuye con el progreso de la EP



## *Género Faecalibacterium*

- Función de la barrera intestinal
- Formación de  $\alpha$  sinucleína



## *Familia Bifidobacteriaceae*

- Inhibe crecimiento de bacterias dañinas
- Atenúa deficiencias motoras



## *Género Ruminococcus*

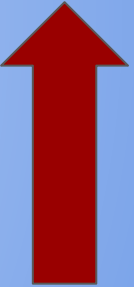
- Duración de la enfermedad
- Más de 10 años con enfermedad

## *Familia Verrucomicrobiaceae*

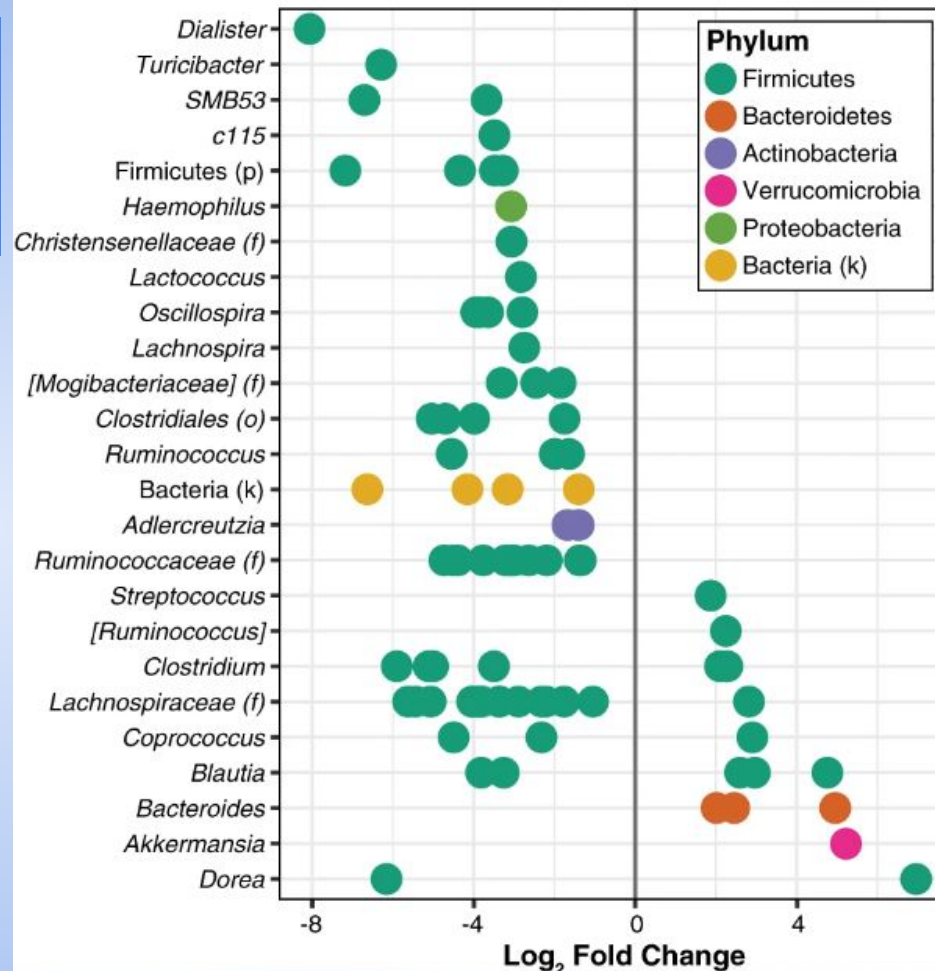
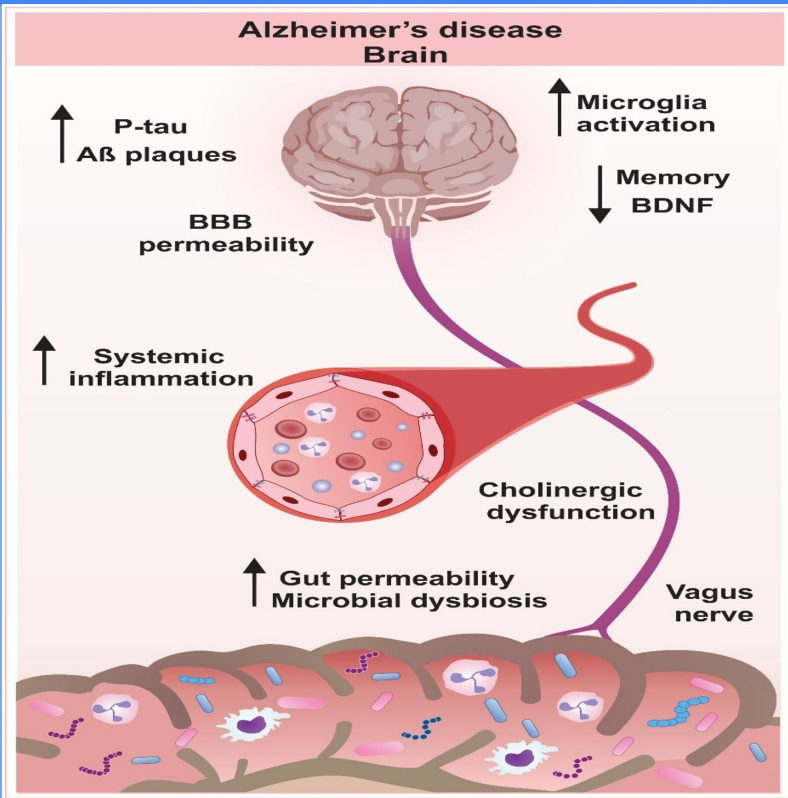
- *Akkermansia* degrada mucosidad
- Agregación anormal de alfa sinucleína

## *Familia Chirstensenellaceae*

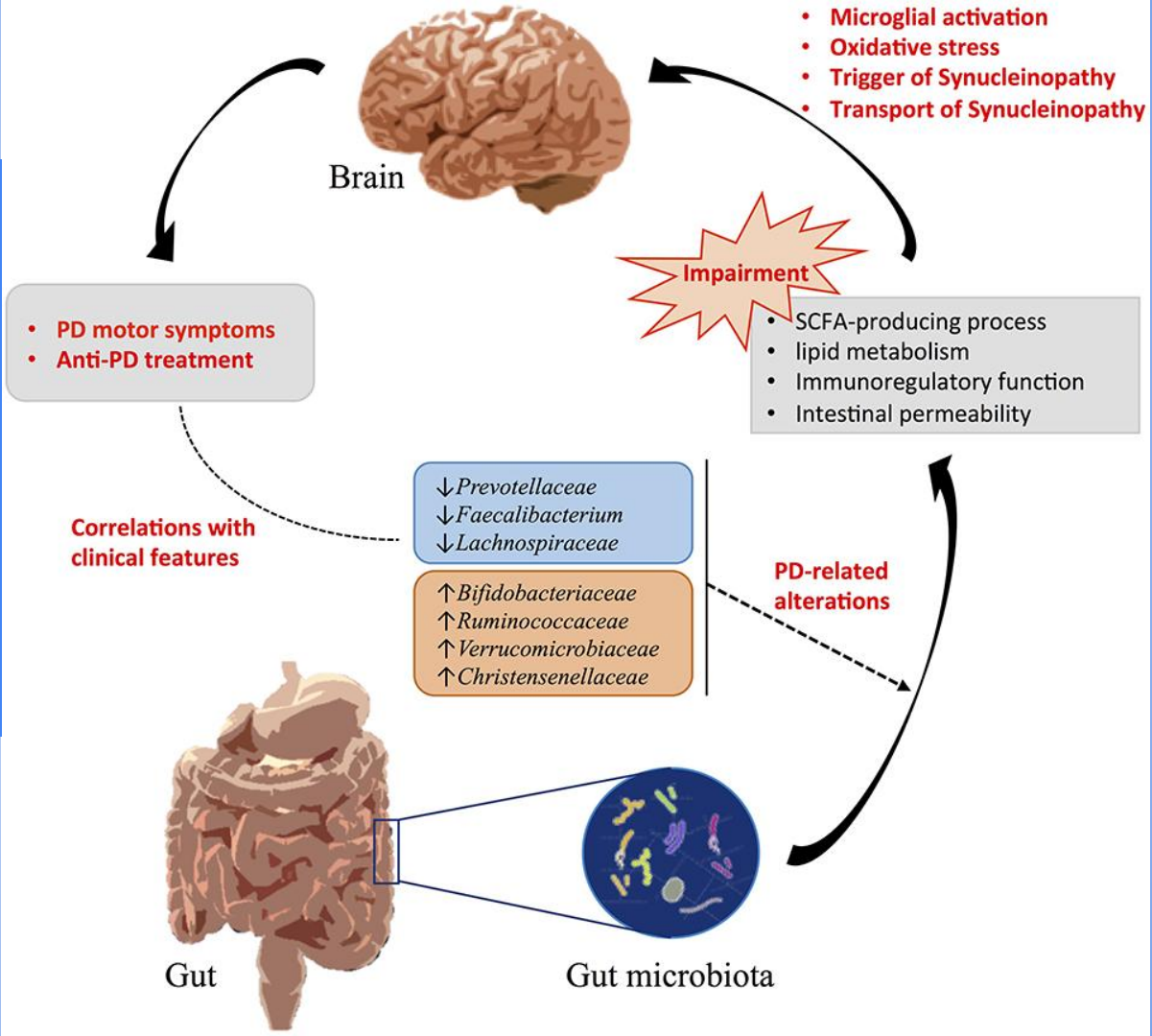
- Su abundancia es Inversamente relacionada con el IMC gregación anormal de alfa sinucleína



# ECOLOGÍA DE LA MICROBIOTA INTESTINAL DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER



# ECOLOGÍA DE LA MICROBIOTA INTESTINAL DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON



Tomado de:  
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2021.636545/full>



# ¿QUÉ ENCONTRAMOS?

MICROBIOTA INTESTINAL NORMAL	MICROBIOTA INTESTINAL EN PACIENTES CON ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS (EP, EA)	
	MICROORGANISMOS EN CONCENTRACIÓN AUMENTADA	MICROORGANISMOS EN CONCENTRACIÓN DISMINUIDA
<i>Bacteroides</i> <i>Firmicutes</i> <i>Prevotella</i> <i>Bifidobacterium spp</i> <i>Proteobacteria</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Streptococcus</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Propionibacterium</i> <i>Peptostreptococcus</i>	<i>Escherichia spp.</i> <i>Shigella spp</i> <i>Verrucomicrobiaceae</i> <i>Ruminococcaceae</i> <i>Proteobacteria</i> <i>Clostridiaceae</i> <i>Akkermansia</i> <i>Christensenella</i> <i>Catabacter</i> <i>Oscillospira</i> <i>Papillibacter cinnam</i>	<i>Prevotellaceae</i> <i>Coprococcus</i> <i>Firmicutes</i> <i>Clostridium coccoides</i> <i>Clostridium leptum</i> <i>Bacillus fragilis</i> <i>Faecalibacterium</i> <i>Lachnospiraceae</i> <i>Bacteroides</i> <i>Stoquefichus massiliensis</i> <i>Ruminococcus callidu</i> <i>Blautia glucerasea</i> <i>Dorea longicatena</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Lactobacillus</i>

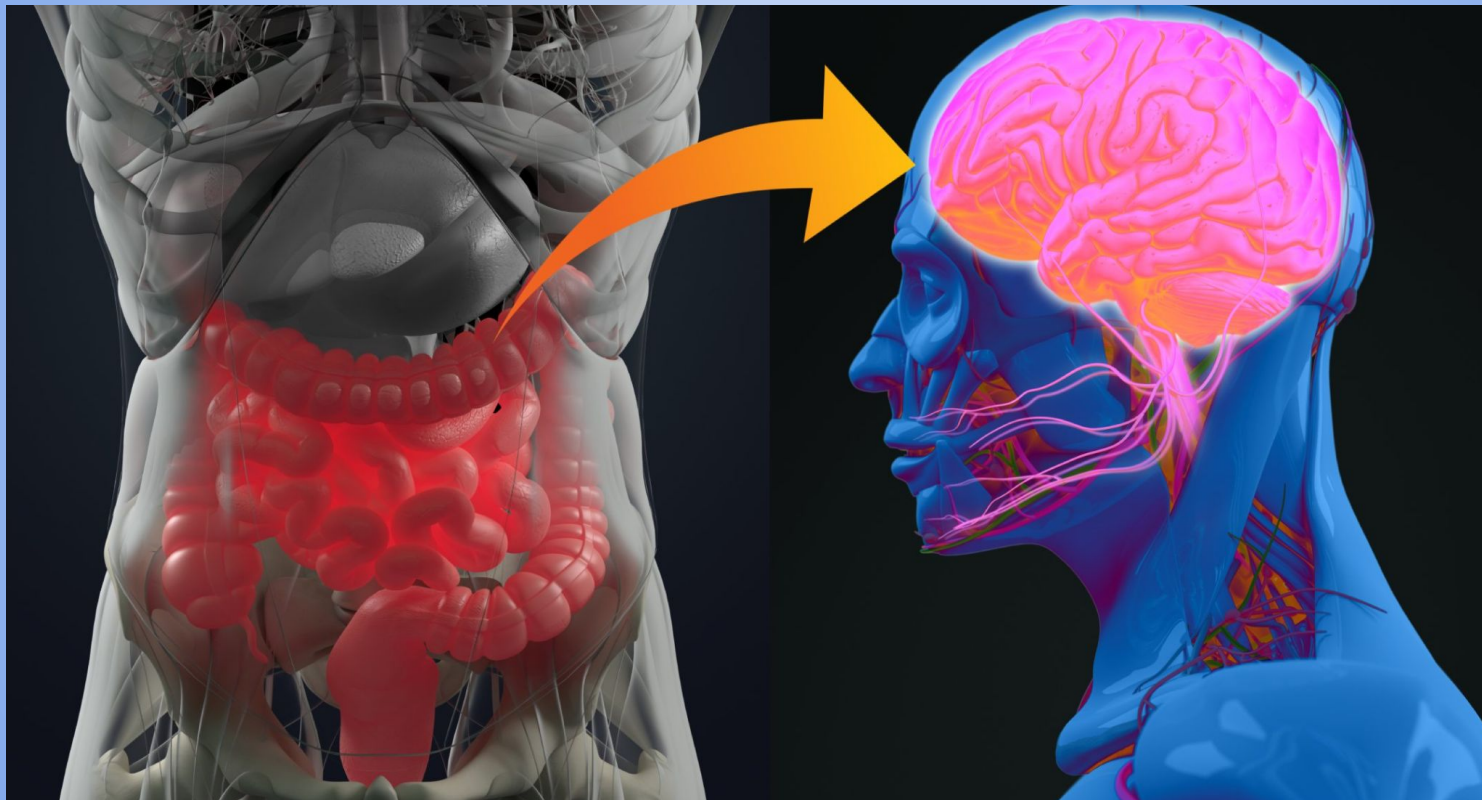
# CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La microbiota intestinal de las personas sanas está determinada por diferentes factores que van desde el tipo de nacimiento hasta los hábitos alimenticios, el contenido de esta microbiota, diversos estudios demuestran que los phylum de microorganismos más representativos son *Firmicutes* y *Bacteroides*.

En las personas con EP y EA aunque no se da un cambio completo de la microbiota intestinal si se presenta alteración en el contenido y por tanto esta disbiosis da indicios para que se continúen estudiando estos microorganismos y sus metabolitos.

En los últimos años se han realizado diversos estudios para establecer la influencia directa de la microbiota intestinal en el desarrollo de estas enfermedades neurodegenerativas aún, no es posible afirmar tal relación y por tanto aún no es posible asignar un biomarcador que ayude al diagnóstico temprano de estas patologías, sin embargo se recomienda seguir realizando estudios en personas y animales teniendo en cuenta los factores de riesgo de cada población.

GRACIAS POR SU ATENCIÓN.



# BIBLIOGRAFÍA

1. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Parkinsons Dis.* 2018;8(s1):S3-S8. doi: 10.3233/JPD-181474. PMID: 30584159; PMCID: PMC6311367. [Internet]. [Consulted 23 March 2021] Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30584159/>
2. Sarkar S, Banerjee S. Gut microbiota in neurodegenerative disorders. *Journal of Neuroimmunology, Review article volume 328*, p 98-104, march 15, 2019. [Internet]. [Consulted 23 March 2021]. Available in: [https://www.jni-journal.com/article/S0165-5728\(18\)30454-5/fulltext](https://www.jni-journal.com/article/S0165-5728(18)30454-5/fulltext)
3. Diaz R, Wang S, Anuar F, Qian Yu, Björ B. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *PNAS* February 15, 2011 108 (7) 3047-3052. [Internet]. [Consulted 15 March 2021] Available in: <https://www.pnas.org/content/108/7/3047/>
4. Chen Q, Haikal C, Li W, Li J. Gut Inflammation in Association With Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Front Mol Neurosci.* 2019; 12: 218. Published online 2019 Sep 13. doi: 10.3389/fnmol.2019.00218. [Internet]. [Consulted 23 March 2021]. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6753187/>
5. Alarcon T, D' Auria G, Delgado S, Moreno R, Ferrer M. Microbiota. *Procedimientos de microbiología Clínica. SEIMC.* 59. MICROBIOTA. 2016. [Internet]. [Consulted 17 March 2021] Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia59.pdf>
6. Difoide T, Giridharana V, Generoso J, Bhatti G, Collodel A, Schulz P, et al. The impact of the microbiota-gut-brain axis on Alzheimer's disease pathophysiology. *Pharmacological Research, Volume 164*, February 2021, 105314. [Internet]. [Consulted 23 March 2021]. Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661820316224>
7. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature.* 1997;388(6645):839-40. [Internet]. [Consulted 23 March 2021] Available in: <https://www.nature.com/articles/42166>
8. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res.* 2004;318(1):121-34. [Internet]. [Consulted 23 March 2021] Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15338272/>
9. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *The Journal of physiology*, 24 June 2004. [Internet]. [Consulted 14 March 2021] Available in: <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1113/jphysiol.2004.063388>
10. Braak H, de Vos RAI, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett.* 2006;396(1):67-72. [Internet] [Consulted 23 March 2021] Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16330147/>