



TRABAJO DE FIN DE GRADO

Modalidad: revisión bibliográfica

Convocatoria: diciembre 2020



EL PAPEL DE LA INFLAMACIÓN INTESTINAL EN EL DESARROLLO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Autora: Isabel Cabrera Argudo

Tutora: Esther Caparrós Cayuela

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
OBJETIVOS.....	9
MÉTODOS.....	10
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	11
1. EJE MICROBIOTA-INTESTINO-CEREBRO.....	11
1.1 La hipótesis de Braak.....	11
1.2 La hipótesis de la endotoxina (LPS).....	16
2. LA α -SINUCLEINA.....	20
2.1 Mecanismos implicados en la migración de la α -sinucleína.....	21
3. LA MICROBIOTA.....	24
3.1 La composición de la microbiota.....	24
3.2 Implicación en el eje microbiota-intestino-cerebro.....	25
4. ESTILO DE VIDA Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS.....	27
4.1 El impacto del estilo de vida.....	27
4.2 Tratamientos farmacológicos y basados en la dieta.....	28
CONCLUSIONES.....	33
BIBLIOGRAFIA.....	34

RESUMEN

Las enfermedades neurodegenerativas (EN) son patologías que afectan a distintas zonas del sistema nervioso. En concreto, en la enfermedad de Parkinson (EP) se ve afectada la *substancia nigra*, donde a partir de la muerte del 80% de las neuronas dopaminérgicas comienzan a mostrarse síntomas motores. La neurodegeneración se debe a la acumulación de proteínas o agregados de éstas llamados cuerpos de Lewy (CL), conformados por α -sinucleína mal plegada. El tratamiento actual de esta patología consiste en compensar el déficit dopaminérgico. En la EP y otras EN, existen síntomas no motores principalmente de origen intestinal como el estreñimiento, que pueden preceder hasta 20 años el desarrollo de la enfermedad. Actualmente, se está estudiando un posible origen intestinal de las EN.

Esta revisión tiene como objetivo recopilar información sobre la relación entre el intestino y el SNC llamado eje microbiota-intestino-cerebro y en concreto como influye la inflamación en el desarrollo de las EN. La búsqueda bibliográfica se ha realizado mediante el principal buscador de la base de datos Medline, PubMed.

Los resultados obtenidos de la búsqueda se han abordado en cuatro apartados. En el primer apartado se exponen las hipótesis que apoyan el eje microbiota-intestino-cerebro. En un segundo apartado se habla de la α -sinucleína y su papel en los mecanismos que generan inflamación y neurodegeneración a nivel del sistema nervioso entérico (SNE) y en la EP. En tercer lugar, se expone la implicación y la importancia de la microbiota y su composición. Y en último lugar, la actualidad sobre el abordaje terapéutico basado en el estilo de vida y la dieta, que tienen como objetivo ser un plus en el tratamiento base de las EN para mejorar su eficacia.

Toda la información recopilada en conjunto demuestra la relación que existe en el eje microbiota-intestino-cerebro y la importancia que representa en las EN. Esto supone un avance y ayuda a comprender mejor el desarrollo de este tipo de enfermedades. Sin embargo, siguen siendo necesarios más estudios en cuanto a ciertos factores y la aplicación de algunas terapias en las EN.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas (EN) son dolencias en las que se produce la degeneración progresiva y/o la muerte neuronal. Estas enfermedades son incurables y debilitantes, provocando problemas con el movimiento (ataxia) y/o el funcionamiento mental (demencia). Algunos ejemplos son la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP) y esclerosis múltiple. Estas enfermedades se manifiestan con síntomas motores y no motores (tabla 1). Entre los no motores destacan las alteraciones gastrointestinales como falta de motilidad intestinal, inflamación o desequilibrios en la microbiota, ya sea por una disbiosis o un sobrecrecimiento bacteriano. Estos signos gastrointestinales no parece que puedan deberse únicamente a una causa farmacológica, sino que aparecen tiempo antes de que incluso se manifieste la patología. Los síntomas motores varían según la enfermedad¹.

ENFERMEDAD	SÍNTOMAS MOTORES	SINTOMAS NO MOTORES
ALZHEIMER	Apraxia, bradicinesia, alteraciones posturales.	Cambios en la personalidad, pérdida de memoria, fatiga, disfagia, etc.
PARKINSON	Bradicinesia, temblor en reposo, rigidez, pérdida de los reflejos posturales, etc.	Depresión, ansiedad, demencia, trastornos del sueño, hiposmia, disfagia, estreñimiento, etc.
ESCLEROSIS MÚLTIPLE	Alteración de los reflejos, debilidad muscular, espasticidad, etc.	Disfunción intestinal, sudoración, hormigueo, fatiga, etc.

Tabla 1. Principales síntomas motores y no motores de las principales enfermedades neurodegenerativas.

Las EN se producen por una muerte neuronal progresiva a nivel de sistema nervioso. Dependiendo del área cerebral afectada, las patologías presentan una clínica diferente. En el caso de la EA, se caracteriza por la formación de placas de beta-amiloide y ovillos neurofibrilares de proteína tau que provocan la pérdida neuronal alterando los procesos relacionados con la memoria, siendo esta patología el tipo de demencia más común. Se ha observado una correlación entre infecciones principalmente dentales, como la gingivitis y la probabilidad de desarrollar EA. En cuanto al otro ejemplo más común, la EP se debe a una degeneración progresiva neuronal dopaminérgica en el núcleo nigroestriado por acumulación de α -sinucleína. La pérdida del 80% de las neuronas dopaminérgicas supone el comienzo de la aparición de la sintomatología motora característica de esta enfermedad como consecuencia del déficit de dopamina a nivel central. La α -sinucleína es una proteína que tiene un papel modulador en el sistema inmune y nervioso y su mal plegamiento favorece su acumulación formando los cuerpos de Lewy.

Hay estudios que sugieren un vínculo entre infecciones y enfermedades inflamatorias intestinales (EII) con la EP². Se ha observado que la inflamación intestinal crónica y desequilibrios en la microbiota están implicados en la regulación inmune y nerviosa entérica, afectando a largo plazo al sistema nervioso central (SNC) y pudiendo generar la EP por diferentes posibles mecanismos. La α -sinucleína no se encuentra solo en el SNC, sino que también es secretada por neuronas entéricas.

En las EN contribuyen factores genéticos y no genéticos. Entre los genéticos podemos destacar el papel del antígeno leucocitario humano (HLA), esto se debe a que presenta polimorfismo genético. El HLA permite al sistema inmune diferenciar lo propio de lo ajeno y está presente en todos los tejidos del organismo. Su papel es fundamental para el reconocimiento de antígenos e iniciar una respuesta contra el posible intruso. Es clave el equilibrio inmune entre la respuesta a antígenos extraños y la tolerancia a alimentos y microorganismos comensales³.

Cada vez hay más estudios en cuanto al peso de los factores no genéticos, principalmente ambientales. El origen intestinal y su migración hacia el SNC podrían producirse por diferentes mecanismos en los que la microbiota tiene un papel importante, ya que puede interferir en la respuesta inmune intestinal y sobre el SNE. La microbiota es clave para modular la integridad de la barrera epitelial intestinal y permitir o no la fuga de elementos como la α -sinucleína, pero también de los propios microorganismos. Aquí tiene cabida la hipótesis de la endotoxina como posible desencadenante no genético de la neurodegeneración. Se trata de un lipopolisacárido (LPS) que se encuentra en la membrana externa de bacterias Gram negativas. Esta endotoxina está presente en nuestro organismo en niveles variables y puede ser un posible detonante si pasa a sangre en concentraciones elevadas⁴.

También tienen un papel clave los receptores tipo Toll (TLR), ya que están presentes en la superficie de células inmunes como células T, células dendríticas o células microgliales, que intervienen en el proceso de inflamación y neurodegeneración. Los TLR pueden ser activados por la α -sinucleína, por lo que la propia proteína puede activar la respuesta inflamatoria y la neurodegeneración. Todo esto genera un círculo vicioso. Las células T son un intermediario importante en el proceso de inflamación. Las células microgliales son células fagocíticas del SNC y su activación potencia la neuroinflamación, lo que desemboca en muerte neuronal³.

El tracto GI está controlado a través del sistema nervioso autónomo (SNA) por el SNE, el cual está compuesto por los plexos mesentéricos. Todo este sistema está inervado por el nervio vago, el par craneal X, lo que supone una conexión directa del tracto GI con el cerebro. Esto implica que la comunicación entre ambas partes es bidireccional, por lo que se sigue cuestionando si el origen es intestinal o más bien la enfermedad neurodegenerativa evoluciona hasta afectar al tracto GI. Existen otras conexiones, en concreto el bulbo olfatorio, que también posee una conexión directa con el SNC. La duda sobre la etiopatogenia se ve acentuada por dos cuestiones: las personas con EP u otras EN pueden presentar

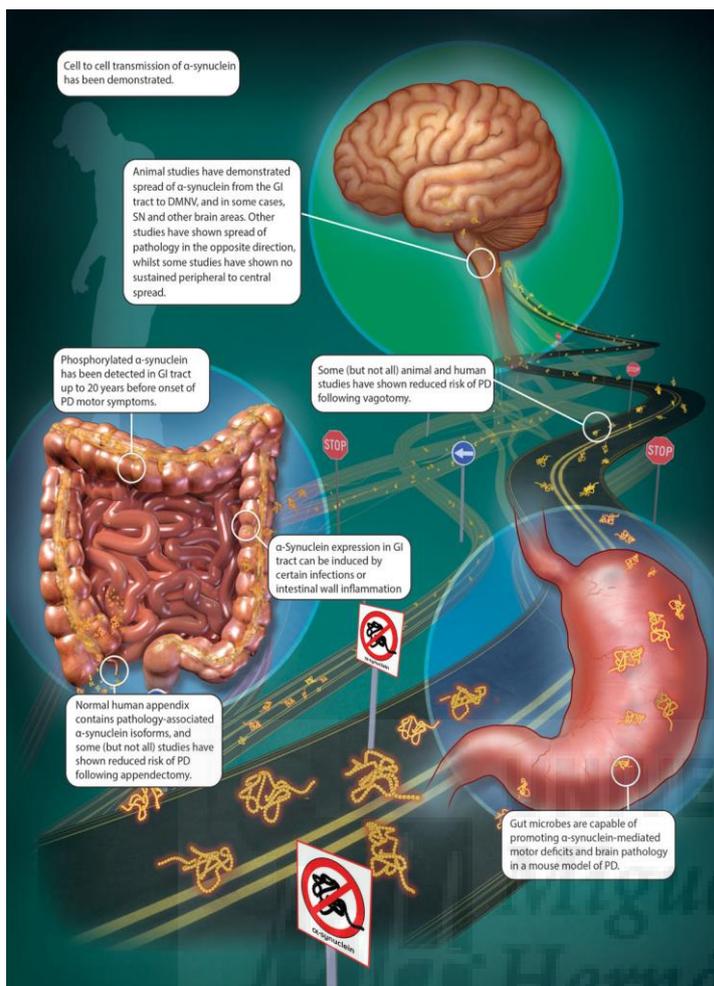


Imagen 1. Propagación de la α -sinucleína.¹¹

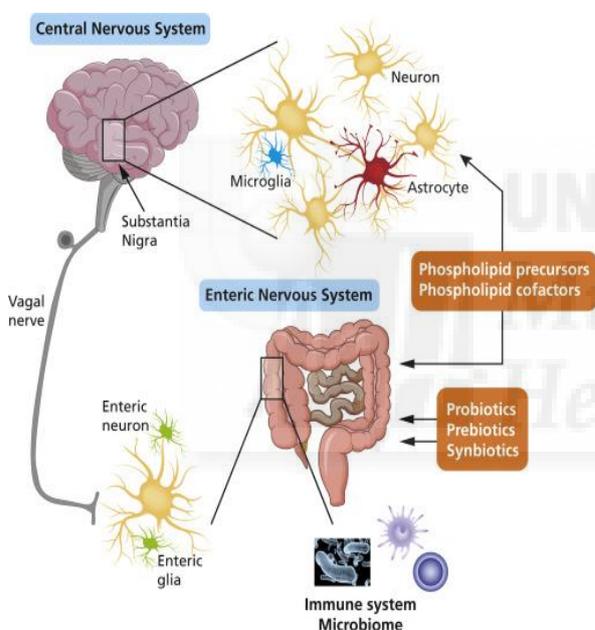
hasta 20 años antes alteraciones GI, y el papel de la dopamina en el SNE. La primera cuestión hace pensar que el origen es intestinal, puesto que crearía a largo plazo el ambiente perfecto para el mal plegamiento de la α -sinucleína y su propagación. En cuanto a la segunda, indica más bien que el origen puede estar en el SNC ya que, al producirse un déficit de dopamina, el SNE se ve afectado a nivel funcional y provocaría la sintomatología no motora intestinal⁵.

Estos posibles orígenes de la patogenia de las EN tienen en común que son zonas expuestas a patógenos externos de todo tipo: toxinas, virus, bacterias, etc. La microbiota juega un papel importante debido a que es productora de sustancias que pueden influir en el sistema inmunitario e incluso a nivel de neurotransmisión. La serotonina, por ejemplo, es sintetizada mayoritariamente en el intestino, así como ligandos de TLR, entre otros. Desequilibrios en la microbiota harían que estos procesos junto con otros se viesen alterados. Por tanto, podemos decir que la microbiota juega un papel fundamental en cuanto a la homeostasis intestinal, puesto que compuestos como los ácidos grasos de cadena corta (SCFA) son moduladores de las células T⁶.

Así pues, los desequilibrios en la microbiota favorecen la inflamación intestinal, haciendo que la permeabilidad de la barrera intestinal aumente y sea una vía de

escape para patógenos. Éstos pueden pasar a circulación sistémica y atravesar la BHE, llevando la inflamación hasta el SNC y contribuyendo al estrés oxidativo que conlleva a daño neuronal.

En cuanto al enfoque terapéutico actual, se están diseñando nuevas estrategias. Puesto que es importante mantener la homeostasis intestinal, ésta va a ser una diana terapéutica interesante. Además, el tipo de dieta y un estilo de vida saludable contribuyen a prevenir y/o mejorar la patogenia de las EN. Ambos tienen un impacto en el sistema inmune entérico y en procesos metabólicos importantes porque modifican la microbiota. En definitiva, se trata de potenciar los posibles tratamientos con hábitos que contribuyan a evitar una disbiosis⁷.



Centrándonos en el intestino y la microbiota, se busca disminuir la inflamación y la permeabilidad intestinal, pero también restaurar el microbioma. La terapia también puede enfocarse desde un punto inmunológico intentando modular farmacológicamente receptores y componentes clave que intervienen principalmente en el SNE, como los TLR (imagen 2)¹.

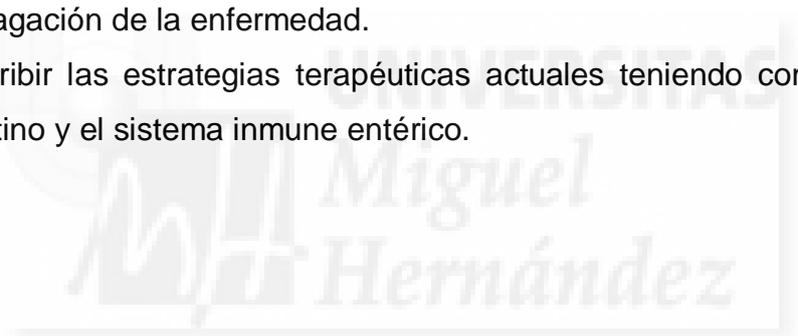
Imagen 2. Impacto de componentes dietéticos sobre el SNE y SNC en el proceso neurodegenerativo.¹

El hecho de centrarse en los síntomas intestinales y conseguir controlarlos, supone una ventaja muy importante en las EN porque reduce los síntomas motores y no motores. En el caso de la EP en concreto, esto supone una mejora en la eficacia del tratamiento porque asegura una mejor absorción del fármaco y por tanto mejora su biodisponibilidad, haciendo al tratamiento base de los pacientes mucho más efectivo¹.

OBJETIVOS

Este trabajo de fin de grado tiene como objetivo principal analizar la relación que existe entre el intestino y el cerebro en enfermedades neurodegenerativas a través de artículos científicos recopilados por búsqueda bibliográfica. Con la información obtenida y plasmada en este trabajo se busca responder a los siguientes puntos:

- Revisar las principales hipótesis sobre el eje microbiota-intestino-cerebro en patologías que afectan al sistema nervioso central.
- Evaluar el papel que cumple la α -sinucleína en la patogenia de las enfermedades neurodegenerativas, en concreto en la enfermedad de Parkinson.
- Definir el conjunto de mecanismos implicados en la patogénesis y en la propagación de la enfermedad.
- Describir las estrategias terapéuticas actuales teniendo como diana el intestino y el sistema inmune entérico.

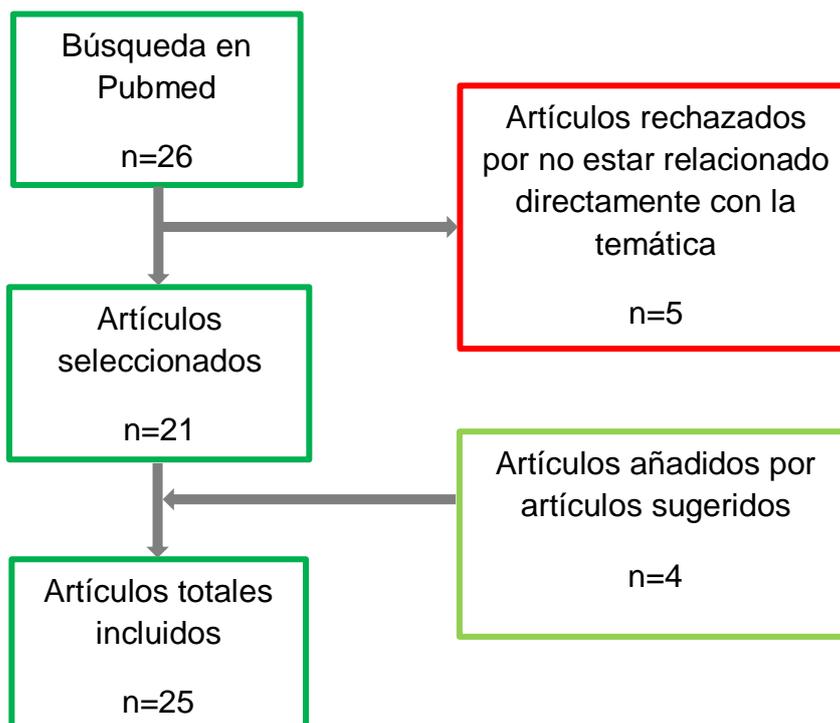


MÉTODOS

La metodología en este trabajo ha consistido en una revisión bibliográfica mediante la búsqueda de artículos científicos a través de la principal base de datos Medline, en concreto con el buscador PubMed.

La búsqueda bibliográfica se ha realizado en inglés, ya que es el idioma principal empleado en ciencias de la salud. Para la búsqueda se seleccionaron las siguientes palabras clave: *alpha synuclein*, *gut inflammation* y *neurodegenerative diseases*. Por tanto, la ecuación introducida en el buscador fue “*alpha synuclein AND gut inflammation AND neurodegenerative diseases*”. Se usó el conector *AND* para que la búsqueda fuera más específica y así, obtener artículos válidos acordes al trabajo.

Con la ecuación de búsqueda se ha obtenido como resultado un total de 26 artículos variados, pero dentro de la temática seleccionada. Por tanto, no fue necesario ampliar la búsqueda con otras ecuaciones. A la selección inicial de esta búsqueda se les ha añadido artículos sugeridos relacionados a partir de los encontrados en la búsqueda principal. A continuación, se muestra el diagrama de flujo:



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. EJE MICROBIOTA-INTESTINO-CEREBRO

Actualmente, la etiología de las enfermedades neurodegenerativas sigue sin estar clara. Desde hace unos años, están surgiendo nuevas hipótesis que ofrecen una nueva visión sobre el posible comienzo de estas enfermedades.

En 2003, Braak y colaboradores sugirieron una hipótesis la cual propone al intestino como posible origen de ciertas enfermedades neurodegenerativas, en concreto la Enfermedad de Alzheimer (EA) y la Enfermedad de Parkinson (EP). A partir de aquí, se han sucedido numerosos estudios sobre esta cuestión.

Por otra parte, existe la hipótesis de la endotoxina. La endotoxina es el lipopolisacárido (LPS) presente en la membrana externa de bacterias Gram negativas, que se encuentra en grandes concentraciones en el intestino y otros tejidos durante infecciones bacterianas⁴.

Ambas hipótesis no son excluyentes y suponen un avance en la comprensión de la posible etiopatogenia de las enfermedades neurodegenerativas. Principalmente, nos vamos a centrar en la EP.

1.1 LA HIPÓTESIS DE BRAAK

Las principales enfermedades neurodegenerativas como la EA y la EP, entre otras, tienen síntomas no motores comunes a nivel gastrointestinal. El más habitual es el estreñimiento, el cual se ha visto que precede hasta 20 años antes el desarrollo de la enfermedad. Además, de este síntoma, también es habitual en pacientes con esta patología síntomas no motores como la hiposmia, inflamación o disbiosis intestinales⁸.

Factores generales

Parece haber ciertos factores predisponentes y protectores frente al desarrollo de la EP. Tanto la vagotomía como la apendicectomía parecen tener cierto efecto protector, ya que se ha observado que este procedimiento tanto parcial como total genera en los pacientes un menor riesgo de desarrollar la enfermedad en

un futuro. Esto se debe a que el eje microbiota-intestino-cerebro estaría conectado por el nervio vago. El nervio vago inerva el sistema gastrointestinal y al ser un par craneal, conecta directamente con el SNC.

Por otra parte, un contexto crónico de inflamación intestinal supondría un factor de riesgo para desarrollar la EP. Las Enfermedades Inflamatorias Intestinales (EII), como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa, serían a su vez un factor de riesgo⁹. En este ambiente intestinal inflamatorio, se pone en peligro la integridad de la barrera intestinal. Esto hace que la permeabilidad intestinal aumente, y no solo eso, sino que además se generan desequilibrios en la microbiota^{10,11}.

La α -sinucleína

La α -sinucleína es una proteína de las células nerviosas que está relacionada con la patogenia y progresión de la EP. Aunque todavía no se conocen del todo bien los motivos, esta proteína se pliega incorrectamente y conforma los Cuerpos de Lewy (CL), acumulándose en el SNC. En el caso de la EP, los CL se acumulan en la *substancia nigra* principalmente, lo que provoca una pérdida de neuronas dopaminérgicas y esto da lugar a la sintomatología propia de la enfermedad a nivel motor.

La hipótesis de Braak se basa en que la α -sinucleína se pliega incorrectamente en el intestino o bulbo olfatorio y a través del nervio vago y olfatorio respectivamente, migraran hasta el SNC. Las inclusiones de la α -sinucleína aparecen en las primeras etapas de la EP formando los CL en el SNE. Las neuronas más susceptibles son las expuestas a factores ambientales hostiles ubicadas a nivel del bulbo olfatorio y el tracto GI (nervio vago)^{3,12}.

La propagación de la α -sinucleína se produce como si se tratara de un prion, célula a célula a través de los nervios mencionados. Hoy en día se desconoce cuál es exactamente la función de la α -sinucleína, aunque parece tener un papel importante a nivel inmunológico. Tampoco se sabe que origina exactamente su mal plegamiento, pero la inflamación y el estrés oxidativo parecen influir mediante diferentes mecanismos de los que se hablará más adelante.

El apéndice

Una pieza clave de esta hipótesis es el apéndice. Pruebas recientes respaldan que el apéndice desempeña un papel importante en el desarrollo y la preservación del sistema inmunológico intestinal y que actúa como lugar de almacenamiento del microbioma intestinal.

El apéndice es rico en células inmunes que tienen una función primaria en la detección y eliminación de patógenos. Como parte del tejido linfoide asociado al intestino (GALT), el apéndice contiene células en la barrera epitelial que toman muestras de bacterias luminales y otros antígenos. Los antígenos son presentados a las células inmunes adaptativas dentro de los folículos linfoides, lo que fomenta el desarrollo de un conjunto de anticuerpos y genera respuestas inmunes. El apéndice tiene un contenido único de linfocitos en comparación con el resto del tracto gastrointestinal y el GALT, incluyendo una clara abundancia de células T asesinas naturales (NKT), células T activadas y células B productoras de IgA e IgG, que son importantes efectores en las respuestas inmunológicas a los agentes microbianos².

El apéndice también se considera un lugar de protección para las bacterias intestinales comensales. En el apéndice, hay una barrera de moco de dos capas que consiste en una capa interna firmemente adherida, desprovista de bacterias, para proteger al huésped y una capa lumínica que contiene el biofilm microbiano. El biofilm microbiano del apéndice está protegida de la depuración intestinal y del peristaltismo, y puede facilitar la recolonización del intestino después de una infección gastrointestinal. El biofilm protege el microbioma del apéndice de contaminantes pasajeros y la colonización por parte de los patógenos. Además, en el apéndice se generan células plasmáticas secretoras de IgA, que conforman la composición del microbioma a lo largo de todo el intestino grueso. La producción de IgA y de mucina en el apéndice, permiten controlar el crecimiento de las bacterias y evita que invadan al anfitrión. Por lo tanto, el apéndice es un órgano del sistema inmunológico que tiene una ubicación ideal en el tracto gastrointestinal para albergar y modificar el microbioma intestinal.

Existen altos niveles de agregados de α -sinucleína en el apéndice en comparación con otras zonas del tracto GI. Además, estos agregados también están presentes en individuos sanos de cualquier grupo de edad, por lo que su existencia supone un fenómeno biológico normal. La presencia de los agregados está sobre todo presente a nivel de los terminales nerviosos del plexo mesentérico del apéndice, el cual está inervado por el nervio vago. Esto sugiere que el apéndice es un buen medio para la propagación de la α -sinucleína desde el intestino hasta el cerebro.

Existen formas específicas de α -sinucleína en el apéndice tanto de personas sanas como de pacientes con EP y son componentes importantes de los CL. El análisis de estas variantes mostró que hay α -sinucleína truncada en mayor cantidad en el apéndice en comparación con la *substancia nigra* tanto de pacientes con EP como de personas sanas. Sin embargo, el apéndice de pacientes con EP es más propenso a generar agregados de α -sinucleína con más facilidad que en el de personas sanas. Esto se puede deber a que los pacientes de EP presentan más variantes truncadas e insolubles de α -sinucleína en el apéndice¹³.

En general, estos resultados sugieren que el apéndice actúa como reservorio de α -sinucleína patógena que podría propagarse del intestino al cerebro, e indica que los individuos sanos y con EP pueden diferir en su capacidad para controlar los agregados de α -sinucleína en el apéndice¹³.

En cuanto a la relación que hay entre la apendicectomía y el riesgo de EP, no hay un consenso respecto a si reduce el riesgo de desarrollar la patología. Existen estudios que han obtenido buenos resultados mientras que otros no han observado efecto alguno o incluso han observado un aumento del riesgo de desarrollar la EP. Una posible explicación a esta discrepancia es el tiempo de seguimiento de los pacientes, que parece ser crítico para evaluar la contribución del apéndice en la EP. Las apendicectomías ocurren con mayor frecuencia en la edad adulta temprana, y para identificar con precisión los casos de pacientes sometidos a apendicectomía y los no sometidos a ésta, es necesario tener la historia quirúrgica de un estudio de cohorte en la edad adulta temprana (para

evitar el sesgo de clasificación errónea hacia un efecto nulo). Por consiguiente, se requiere una duración prolongada del seguimiento porque la aparición de los síntomas motores clásicos de la EP (es decir, el diagnóstico clínico) es más común a partir de los 60 años^{13,14}.

El nervio vago

Se ha propuesto que la sinucleinopatía comienza en el núcleo olfatorio anterior y el núcleo motor dorsal del nervio vago (DMNV). En el tracto GI, un patógeno u otro factor puede potencialmente desencadenar la agregación de la α -sinucleína si consigue acceder al sistema nervioso a través de axones del plexo mesentérico y/o del plexo submucoso a través de las neuronas postganglionares entéricas^{2,15,16}.

En pacientes con enfermedad de CL establecida, se ha observado un gradiente rostrocaudal de la patología en el tracto GI. Esto probablemente esté relacionado con la distribución de la inervación vagal. Una excepción que apoya este hecho es el esófago superior, en el que no se ha observado agregados de α -sinucleína. Una posible explicación puede ser que, aunque la mayoría de las neuronas del tracto GI derivan del DMNV, las que inervan el esófago superior proceden del núcleo *ambiguus*, el cual rara vez se ve afectado en la EP¹⁴.

La conexión en el eje microbiota-intestino-cerebro a través del nervio vago es bidireccional, es decir, se influyen mutuamente. Un estudio realizado en modelos de EP en ratones⁵ demostró que existe una relación bidireccional neurológica entre lesiones GI y lesiones centrales dopaminérgicas. Una disminución de la función dopaminérgica puede llevar a disfunciones GI, aumentando la inflamación intestinal, y viceversa. Ulusoy y colaboradores¹⁴ también mostraron la existencia de la relación bidireccional y concluyeron que las neuronas del DMNV suponen la llave para la propagación desde el SNC a la periferia de la α -sinucleína y viceversa.

Si el nervio vago es la ruta principal de propagación de la α -sinucleína, cabe esperar que una vagotomía sea un factor protector frente al desarrollo de la EP. Sin embargo, por los resultados de numerosos estudios parece ser que no es

protector, sino que reduce el riesgo de desarrollar la enfermedad porque evitaría que la α -sinucleína se propague por esa vía. De todas formas, al igual que los estudios realizados sobre el impacto de la apendicectomía, no existe un consenso respecto a los beneficios de esta intervención¹⁴.

1.1 LA HIPÓTESIS DE LA ENDOTOXINA (LPS)

La evidencia acumulada indica que la endotoxina es uno de los desencadenantes no genéticos responsables de la neurodegeneración. La endotoxina es un lipopolisacárido (LPS) que constituye gran parte de la membrana externa de las bacterias Gram negativas. Está presente en grandes concentraciones en encías, piel, intestino y otros tejidos durante infecciones bacterianas. Los niveles séricos de endotoxina están elevados en pacientes con autismo severo, cirrosis hepática, diabetes, enfermedad cardiovascular, infección crónica y envejecimiento, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Alzheimer. Los niveles más altos de endotoxina en plasma se encuentran en pacientes con sepsis, alrededor de 500 pg / ml. La adición de 10 pg de endotoxina / ml a la sangre humana es suficiente para activar los monocitos y las células endoteliales⁴.

Además, también se encuentra en todos nosotros en niveles variables en sangre. Su presencia en la sangre contribuye a inflamación sistémica y a la activación microglial en humanos, mientras que en roedores provoca no solo la activación microglial sino también déficit de memoria, cebadores y/o tolerancia y pérdida de sinapsis y neuronas⁴.

Estructura y función de la endotoxina

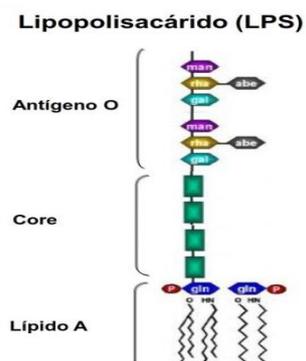


Imagen 3. Estructura de la endotoxina LPS.

Los diferentes Gram negativos tienen distintas estructuras porque poseen distintos antígenos O (antigenicidad) o lípidos A (anclaje). Por tanto, ambos determinan el nivel de la respuesta inflamatoria y la toxicidad respectivamente. En cuanto a la toxicidad, que viene determinada por el lípido A, dependerá de tres factores: la especie, la cepa bacteriana y las condiciones ambientales⁴.

Mecanismo

El lípido A es la parte del LPS que interactúa con los receptores celulares. El LPS causa activación inflamatoria principalmente a través de la activación de TLR 4 (con correceptor MD2) en la superficie celular, lo que resulta en la activación transcripcional de NF- κ B de genes inflamatorios, incluidas citoquinas pro-inflamatorias como TNF- α , IL-6 y pro-IL-1 β .

El LPS intracelular también puede activar directamente la caspasa-11 murina (caspasa-4 o caspasa-5 en humanos), que luego puede escindir y activar la caspasa-1, activando la IL-1 β . La caspasa-1 activa y la caspasa-11 también pueden escindir y activar la gasdermina D, que permeabiliza la membrana plasmática permitiendo que salga la IL-1 β , pero también matando las células por piroptosis.

Otros receptores de endotoxina incluyen RAGE, TREM2, los receptores captadores de macrófagos y las integrinas β 2 (CD11a / CD18, CD11b / CD18 y CD11c/CD18). Estos receptores son receptores de reconocimiento de patrones que pueden funcionar para eliminar los LPS y las bacterias que expresan LPS

de la sangre y los tejidos, pero también pueden promover su inflamación y toxicidad. Estos receptores pueden ser una posible diana terapéutica, principalmente en la EA. Sin embargo, otros componentes pueden empeorar la situación y contribuir a la inflamación crónica. Por ejemplo, CD11b/CD18 (también conocido como receptor complementario 3, CR3) media la producción de ROS microgliales, neurotoxicidad y fagocitosis de neuronas, y está implicado en la neurodegeneración⁴.

Todo el proceso a lo largo del tiempo mencionado anteriormente seguiría la siguiente progresión (imagen 4)⁴:

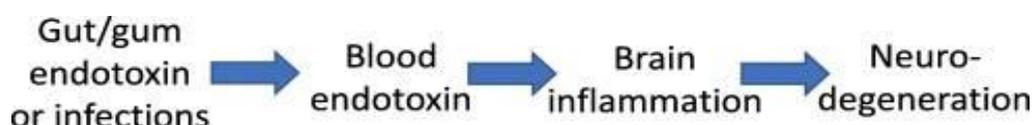


Imagen 4. La vía central de cómo la endotoxina conduce a la neurodegeneración.

No está del todo claro cómo el LPS ingresa en el cerebro. Todo lo estudiado al respecto es en ratones, no así en humanos por motivos éticos.

En condiciones fisiológicas la endotoxina se desplaza a través de transportadores de lipoproteínas como la APOE. En dosis altas, aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE), mientras que en dosis medias y bajas ingresan en pequeña cantidad, lo que sugiere que pueden tener su efecto indirectamente por: nervios periféricos, en BHE por citoquinas y células inmunes, y órganos circunventriculares.

Por otra parte, la inflamación cerebral sostenida requiere TLR4 cerebral. Esto implica que el efecto a largo plazo del LPS en el cerebro no está mediado por citoquinas en sangre sino por los receptores de las células que producen esas citoquinas en el propio cerebro. El mecanismo sería el siguiente: el LPS interactúa con el TLR4 de la microglía, lo cual genera la producción de óxido nítrico (NO) y citoquinas proinflamatorias. Además, el LPS también interacciona con células T, que generan INF- γ . Todo esto en conjunto provoca un aumento de la óxido nítrico sintasa en la microglía y astrocitos, produciendo NO que, sumado a un contexto de hipoxia o ROS, conlleva a muerte neuronal⁴.

La pérdida neuronal suele ir precedida de una pérdida de sinapsis en la enfermedad neurodegenerativa. Por ejemplo, en la EA puede deberse a una excesiva fagocitosis de microglía estresada. La endotoxina periférica puede activar el sistema del complemento clásico en el cerebro, lo que resulta en una pérdida neuronal que puede prevenirse en ratones con déficit de C3 del complemento.

La endotoxina y el Alzheimer

Los niveles de endotoxina tanto en sangre como en el cerebro son el triple en la EA. Si la EA está en parte mediada por la endotoxina, entonces podríamos esperar que las variantes genéticas asociadas con la EA interactúen con la endotoxina o la patología de la endotoxina. El principal riesgo genético para la EA es la isoforma APOE: APOE2 es protector, APOE3 es neutral y APOE4 es perjudicial.

La inyección intravenosa de LPS induce fuertemente la APOE sérica en roedores y se une directamente a LPS, lo que hace que el hígado absorba y degrade LPS. De este modo, los ratones con deficiencia de APOE son más sensibles a la toxicidad de LPS. Los humanos con la variante APOE4 son más sensibles a LPS inyectados que aquellos con APOE3, y de manera similar, los ratones con APOE endógeno reemplazado por APOE4 son más sensibles a LPS que aquellos reemplazados por APOE3. Por lo tanto, existe un vínculo claro y directo entre las variantes de APOE y la endotoxina. Las variantes de secuencia del receptor de LPS-TLR4 y el receptor de unión a LPS-TREM2 también se asocian con un mayor riesgo de AD, lo que indica enlaces genéticos adicionales entre EA y endotoxina⁴.

Las personas con enfermedad crónica de las encías (periodontitis) tienen endotoxina sanguínea elevada, un mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer y una tasa más rápida de deterioro cognitivo. La bacteria más prevalente en las enfermedades periodontales es *Porphyromonas gingivalis*. La aplicación oral crónica de *P. gingivalis* o inyección del LPS de *P. gingivalis* produce inflamación cerebral y neurodegeneración en ratones de tipo salvaje. Hay un gran aumento

en la carga y especies bacterianas en los cerebros con EA, incluido *P. gingivalis*, que puede vivir intracelularmente en glía y neuronas. Las causas y consecuencias de estas bacterias cerebrales no están claras, pero son una fuente potencial de endotoxina cerebral y, por lo tanto, de neuroinflamación y neurodegeneración.

En el caso del Parkinson, la principal bacteria responsable de la producción de endotoxina es *H. pylori*⁴.

2. EL PAPEL DE LA α -SINUCLINA

Siguiendo el hilo de la hipótesis de Braak, parece ser que la α -sinucleína comienza a agregarse en el tracto GI, más concretamente en el sistema nervioso entérico (SNE). Aunque se desconoce su función, esta proteína parece estar implicada en el proceso de neurotransmisión y en la defensa inmune innata.

Una de las dudas planteadas es si la expresión de la α -sinucleína en el SNE está asociada con la inflamación intestinal. En un artículo de Stolzenberg y colaboradores, se estudiaron muestras endoscópicas del tracto GI superior de pacientes con diagnóstico patológico de duodenitis principalmente, entre otras patologías. Se seleccionó ese tramo porque la expresión de la α -sinucleína en esa porción es mínima excepto en la EP¹⁷.

Los análisis se centraron en muestras duodenales y la inflamación se clasificó según la densidad de neutrófilos y células mononucleares en las biopsias. Se observó que, en estos pacientes pediátricos después de una cirugía de aloinjerto, mostraban una alta expresión de α -sinucleína durante una infección por norovirus en el duodeno.

En este artículo también se planteó si la α -sinucleína puede tener actividad quimiotáctica, y se llegó a la conclusión de que es quimioatrayente dependiente de neutrófilos y monocitos, en concreto de CD11b. Además, también se pudo ver que la α -sinucleína estimula la maduración de células dendríticas (CD) humanas.

Lo comentado en los párrafos anteriores deja ciertas conclusiones: la α -sinucleína presenta un papel en el sistema inmune, y que las infecciones

entéricas suponen un factor para inducir la expresión de la α -sinucleína en el SNE. Parece ser que la α -sinucleína es producida por el SNE y que forma parte del mecanismo inmune innato normal pero que podría verse exacerbado y estar relacionado con la patogenia de la EP.

2.1 MECANISMOS IMPLICADOS EN LA MIGRACIÓN DE LA α -SINUCLEINA

La manera en la que la α -sinucleína consigue migrar y causar neurodegeneración no es a través de un mecanismo, sino un conjunto de procesos que permiten que la α -sinucleína mal plegada vaya avanzando como un prion célula a célula hasta acceder al SNC y cause neuroinflamación y neurodegeneración.

Inflamación impulsada por células T

Como ya hemos comentado, las formas oxidadas de la α -sinucleína (nitradas principalmente) en la *substancia nigra* en la EP son el componente principal de los CL. La α -sinucleína nitrada da lugar la generación de neoantígenos que participan en la activación de la respuesta inmune adaptativa. Por otra parte, la α -sinucleína oxidada es un antígeno importante en la respuesta inmune mediada por células T³.

La α -sinucleína nitrada a nivel de SNC es captada por las células presentadoras de antígenos (CPA) a los T CD4 T helpers. Los T CD4 activados se diferencian en los Th1 y Th17, los cuales son formas inflamatorias que pasan a *la substancia nigra*. En la *substancia nigra* las células microgliales actúan como CPA que van a seguir estimulando los T CD4. Éstos a su vez generan altos niveles a nivel local de IFN- γ y TNF- α . Estos componentes van potenciando el contexto inflamatorio mediante la activación de las CPA y células microgliales M1. Las M1 generan altos niveles de glutamato, TNF- α y especies reactivas de nitrógeno y oxígeno (RNS/ROS), que van a provocar finalmente la muerte de la neurona dopaminérgica. Esta muerte neuronal va a seguir alimentando el proceso anterior porque genera α -sinucleína nitrada, lo que lleva a un círculo vicioso que comienza en el SNE y llega al SNC^{3,18}.

Por otra parte, las células microgliales que actúan como CPA generan un aumento de la permeabilidad de la BHE. Esto permite el paso de leucocitos y citoquinas proinflamatorias, y éstas a su vez de macrófagos y neutrófilos, que contribuyen también a la muerte neuronal. Este proceso derivado del anterior ayuda a generar más α -sinucleína nitrada³.

Este bucle da como resultado neuroinflamación crónica y supone el motor de la progresión de la neurodegeneración. Se ha observado que en ratones con déficit de células T hay una protección frente a la neurodegeneración en la EP¹.

En cuanto a la relación que esto tiene con las EII, la homeostasis intestinal se ve alterada por las células T. Parecen estar implicadas en esta regulación las células T CD4 reguladoras (Tregs), ya que inhiben la inflamación causada por los Th1 y Th17 a través de la IL-10.

En EII, como la enfermedad de Crohn (EC) o la colitis ulcerosa (CU), los Tregs están reducidos en comparación con individuos sanos. Parece que los Th22 también intervienen en la homeostasis intestinal, ya que producen la IL-22, la cual aumenta la expresión de proteínas de unión estrecha reduciendo así la permeabilidad de la barrera intestinal³.

El inflamosoma NLRP3

Los inflamosomas son complejos proteicos que se encuentran en células del sistema inmune como los macrófagos, monocitos, células dendríticas y neutrófilos. Entre sus funciones, actúa como un sensor y es un mediador de la inflamación. La activación del inflamosoma NLRP3 es una consecuencia de la activación de los TLR, en concreto el inflamosoma de la microglía. Al ser un mediador de la inflamación, produce citocinas proinflamatorias como la IL-33, IL-18, pero sobre todo la ya mencionada IL-1 β ⁷.

Además, parece ser conductor de la neuroinflamación que genera la α -sinucleína en la EP. Se ha propuesto un modelo de activación del inflamosoma NLRP3 basado en 2 señales: la mediada por la señal TLR como se ha explicado en el apartado anterior mediante citoquinas proinflamatorias y las ROS. Otra segunda

posible señal sería la α -sinucleína disfuncional inducida por esta inflamación impulsada por los TLR. La combinación de ambas señales genera una situación de estrés oxidativo e inflamación que alimenta el bucle de la agregación de la α -sinucleína y neuroinflamación que conlleva a una pérdida de dopamina y a los síntomas de la EP⁷.

Una gran cantidad de datos demuestran la importancia del inflamosoma NLRP3 en la EP, principalmente en la patogénesis de la enfermedad. Además, se ha visto que su inhibición en ratones tiene un efecto protector frente a la neurodegeneración. Los altos niveles del inflamosoma se asocian a otros factores como la edad y el estreñimiento derivado de dietas no saludables, y esto reducen la capacidad del cerebro para hacer frente a posibles problemas derivados como una disbiosis, una disfunción de la barrera intestinal o una endotoxemia⁷.

Regulación dopaminérgica

La inmunidad mediada por la dopamina parece ser crucial para mantener la tolerancia a antígenos inocuos. La dopamina es producida a nivel del SNE, la capa epitelial intestinal y algunos microorganismos y células inmunitarias (CD y T regs). Estos puntos de síntesis de dopamina se ven alterados en pacientes con EII, ya que se aprecia una disminución en los niveles de dopamina de estos individuos. Por tanto, las causas pueden ser: cambios en la microbiota, pérdida de neuronas catecolinérgicas del SNE y la síntesis y secreción limitadas de DA como consecuencia de la agregación de la α -sinucleína en el SNE. La α -sinucleína está implicada en el transporte de vesículas presinápticas a las terminaciones nerviosas, por lo que su agregación altera la regulación por DA³.

La dopamina activa los T CD4, ya que éstos presentan receptores dopaminérgicos. Hay 5 tipos de receptores con distinta afinidad, siendo el DRD3 el que más afinidad presenta y el DRD1 el que menos. Puesto que el DRD3 es más sensible a la dopamina (DA), aumentará su expresión a bajas concentraciones de DA en los T CD4 de pacientes con EII. Esto permite que se mantenga la diferenciación de los Th1 y Th17 y continúe la inflamación crónica.

Por otra parte, el DRD2, que tiene una baja afinidad, cobra importancia ante altas concentraciones de DA en individuos sanos. Su activación estimula la producción de IL-10 (por los T regs), lo que evita un aumento en la motilidad y la formación de úlceras.

Como conclusión, una disminución en la expresión de los DRD3 en los T CD4 implica una atenuación de la EII en ratones y un descenso significativo en el desarrollo de la EP en dos modelos animales diferentes. En cuanto al DRD2, su disminución supone un factor de riesgo en EII. La función de los T regs se ve comprometida y se ha observado que la cabergolina (agonista DRD2) abole su deterioro^{3,19}.

3. LA MICROBIOTA

Nuestra flora intestinal nos ayuda a protegernos frente a determinados microorganismos, es un regulador inmunitario y produce sustancias importantes como vitaminas, ácidos biliares y SCFA. Las señales que generan intervienen en la respuesta neuroinflamatoria, así como en los déficits motores GI dependientes de la α -sinucleína en la EP. Por lo tanto, el papel que la microbiota tiene en las enfermedades neurodegenerativas y en otras enfermedades como la diabetes está cobrando cada vez más relevancia⁸.

3.1 LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA

El contenido de la microbiota depende por una parte de nuestros genes y su regulación inmunitaria y por otra parte de las condiciones ambientales como la dieta y el entorno. Hay estudios que han demostrado que un cambio en la microbiota puede ser un detonante del mal plegamiento de la α -sinucleína.

Un estudio¹³ realizado en un modelo de ratón de la EP sobre la composición bacteriana intestinal encontró cambios significativas en modelos inducidos por rotenona. En el desequilibrio observado, bacterias comensal que son beneficiosas, como las *Bifidobacterium*, se encuentran disminuidas. Mientras que ciertas bacterias proinflamatorias se encuentran en mayor cantidad.

Otro estudio¹³ realizado en humanos analizó la microbiota de pacientes con EP. No solo parece afectar la composición, sino que también influye en la diversidad intestinal. Una microbiota poco diversa se asocia al desarrollo de procesos inflamatorios intestinales. Los resultados obtenidos en este estudio en cuanto a la composición intestinal en los pacientes mostraban una diferencia estadísticamente significativa. Se apreciaba niveles elevados en los pacientes de EP de los siguientes géneros: *Christensenella*, *Catabacter*, *Lactobacillus* y *Oscillospira*. Los individuos del grupo control presentaban altos niveles de los siguientes géneros: *Dorea*, *Bacteroides*, *Prevotella* y *Faecalibacterium*, las cuales se encuentran reducidas en pacientes con EP. También se observaron diferencia en cuanto a las especies.

Un incremento en el contenido de *Lactobacillus* en los pacientes con EP puede afectar a la secreción de α -sinucleína al interacciona con las neuronas del SNE, lo que puede desencadenar inflamación local y en consecuencia la agregación de la α -sinucleína y la formación de los CL²⁰.

3.2 IMPLICACIÓN EN EL EJE MICROBIOTA-INTESTINO-CEREBRO

Las bacterias intestinales intervienen en la diferenciación y función de las células inmunes en el intestino y el cerebro. Como ya hemos comentado, los mecanismos que favorecen la α -sinucleína mal plegada están interconectados y el microbioma supone una contribución importante a todos los mecanismos mencionados anteriormente.

Nuestros microorganismos producen sustancias que actúan como ligandos de los TLR y que pueden ocasionar efectos proinflamatorios bajo ciertas circunstancias. Los TLR situados en el epitelio intestinal presentan tolerancia frente al intestino en condiciones fisiológicas. Sin embargo, un desequilibrio en la microbiota y ruptura de la integridad de la barrera intestinal promueve el estrés oxidativo tanto en el intestino como en el cerebro de los pacientes con EP. En la EP, los pacientes presentan una baja presencia de *Prevotella*, mientras que *Lactobacillus* se encuentra en mayor cantidad. Esto se ha asociado con una reducción en la síntesis de mucina y de la concentración de grelina, cuyas

funciones son evitar la permeabilidad intestinal y asegurar el correcto funcionamiento dopaminérgico nigroestriatal respetivamente²¹.

La microbiota es fundamental en la patología de la α -sinucleína. En un estudio realizado en modelos de ratón con EP, se les dio tratamiento antibiótico de amplio espectro o reproducirlos en un ambiente libre de gérmenes para generar ratones sin microbiota. Esto generó animales sin prácticamente parkinsonismo, agregación de α -sinucleína, neuroinflamación ni deterioro motor e intestinal. Cuando a estos ratones se les realizó un trasplante de microbiota humana de pacientes con EP, desarrollaron un fenotipo de parkinsonismo más fuerte. Mientras que otros ratones recibieron microbiota humana de individuos sanos, los cuales no desarrollaron un fenotipo tan severo⁸.

Una parte importante son los metabolitos que producen las bacterias intestinales, en concreto los SCFA, los cuales provienen de procesos de fermentación realizados por las bacterias. Los SCFA principales son el acetato, el propionato y el butirato, y actúan sobre las células T. El butirato y el propionato median procesos de acetilación de las células T que generan Tregs mejorados con una actividad supresora más fuerte. Esto quiere decir que poseen un efecto beneficioso para contrarrestar la inflamación y la permeabilidad intestinal. Los SCFA activan los T CD4, los cuales se diferencian en los Th22, productores de IL-22. Esta interleucina favorece las uniones estrechas de la barrera mucosa intestinal. Además, los niveles bajos de SCFA y una disfunción en los Tregs se ha relacionado con un aumento de la inflamación intestinal⁸.

Una situación de disbiosis en la EP produce una alteración en los niveles de SCFA, lo que conlleva a una pérdida de la tolerancia inmunitaria de la mucosa intestinal. Esto provoca un contexto inflamatorio que produce la traslocación de LPS, pudiendo atravesar la BHE.

4. ESTILO DE VIDA Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Además de los tratamientos actuales que existen para las enfermedades neurodegenerativas, están surgiendo terapias basadas en la dieta y estrategias terapéuticas que tienen impacto sobre el estilo de vida teniendo en cuenta un posible origen intestinal de estas enfermedades. Estas estrategias son un complemento a los tratamientos de las EN, ya que pueden tener un impacto positivo en cuanto a su prevención y enlentecimiento de la progresión de la enfermedad mejorando así el pronóstico.

4.1 EL IMPACTO DEL ESTILO DE VIDA

La EP es un trastorno multifactorial con un fuerte componente ambiental, en el que menos del 10% son hereditarios. Esto hace que cobre relevancia nuestros hábitos y estilo de vida. En concreto se han estudiado ciertos compuestos y situaciones que afectan al eje microbiota-intestino-cerebro. Entre ellos destacan el café, el tabaco, el estrés y consumo de compuestos como las grasas o los polifenoles.

Numerosas evidencias epidemiológicas relacionan el consumo de café y tabaco con un menor riesgo de padecer la EP. Aunque no se sabe muy bien porqué, existen distintas hipótesis que intentan aportar una explicación. Se ha observado que los pacientes con EP no suelen consumir ni café ni cigarrillos. Por otra parte, parece ser que la cafeína y la nicotina presentan un papel neuroprotector puesto que favorecer la secreción de DA²².

Derkinderen y colaboradores hablan en su artículo²² de que la cafeína y la nicotina podría ayudar a mitigar la inflamación intestinal debido a los cambios que provocan en la microbiota. En individuos fumadores y que consumen café existe un aumento de *Bifidobacterium*, una bacteria comensal beneficiosa para el correcto funcionamiento del intestino. Al evitar la inflamación intestinal, se reduce la cantidad de α -sinucleína mal plegada y por tanto su acumulación en el SNE. Sin embargo, hoy en día sigue sin conocerse el porqué de esta relación.

También existe evidencia de que el estrés crónico favorece o exacerba la EP. Un estudio reciente ha demostrado que el estrés provoca la ruptura de la integridad de la barrera intestinal y genera disbiosis, en concreto se aprecia un aumento en el contenido de *Lactobacillus*, el cual promueve la inflamación intestinal. Esto desemboca en una hiperpermeabilidad intestinal permitiendo una endotoxemia que puede alcanzar el SNC y generar neurodegeneración²³.

4.2 TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS Y BASADOS EN LA DIETA

Muchos de los síntomas no motores de la EP no responden a los tratamientos dopaminérgicos. Puesto que la levodopa es un tratamiento por vía oral, requiere un buen funcionamiento del tracto GI para asegurar la biodisponibilidad y eficacia del fármaco. Actualmente se buscan terapias que mejoren estos parámetros. Además, también hay fármacos que tienen como diana el eje microbiota-intestino-cerebro y que pueden actuar como inmunomoduladores.

Las estrategias terapéuticas se basan en 3 características: la relación del tracto GI junto con la inflamación y la permeabilidad intestinal en la EP, el impacto de la dieta sobre la modulación de la disbiosis, y el control de la actividad y expresión de los TLR.

4.2.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Antibióticos de amplio espectro

Cuando existe un desequilibrio en la microbiota, los antibióticos de amplio espectro suponen una opción que potencialmente mejora los síntomas motores, ya que reduce el contenido bacteriano. Esto se aplica más a diagnósticos de sobrecrecimiento bacteriano (SIBO).

Como candidatos existen la rifaximina y la minociclina. La rifaximina es el único tratamiento aprobado por la FDA en EII con diarrea y el más estudiado en pacientes de EP con SIBO. En cuanto a la minociclina, parece poseer efectos neuroprotectores en la EP. Se ha observado que reestablece la flora intestinal, con todo el impacto que eso tiene a nivel del eje microbiota-intestino-cerebro²⁴.

Moduladores de los TLR

La inhibición de estos receptores tiene como objetivo prevenir un mayor daño tisular. Los fármacos estudiados son el eritoran tetrasódico y el ibudilast, aunque también se ha investigado el papel de los microARN.

En ensayos clínicos se ha observado que el eritoran inhibe la liberación de citoquinas proinflamatorias limitando la inflamación mediada por los TLR4. El ibudilast es un antagonista de los TLR4 con múltiples indicaciones por su acción antiinflamatoria, ya que promueve la regulación de citoquinas antiinflamatorias como la IL-10. El ibudilast se ha probado en modelos de ratón de EP y mostró una respuesta antiinflamatoria mediante la modulación de la actividad de las células gliales, la atenuación de la expresión de TNF- α y la inducción de factores neurotróficos²⁴.

4.2.2 LA DIETA Y LOS COMPLEMENTOS ALIMENTICIOS

La dieta tiene un impacto importante sobre la microbiota y puede complementarse con componentes presentes en los alimentos y el uso de prebióticos, probióticos y simbióticos.

La dieta mediterránea y componentes nutricionales

La dieta mediterránea es conocida mundialmente como ejemplo de dieta equilibrada por la variedad de alimentos saludables que contiene. En contraste con ésta se encuentra la dieta estándar americana, caracterizada por su alto contenido en grasas y el consumo de comida basura. Mientras que la dieta mediterránea se ha asociado a un menor riesgo de padecer la EP, la dieta americana se ha asociado a un mayor riesgo⁷.

La dieta mediterránea como tratamiento consiste en el consumo de frutas, verduras, pescado, cereales, legumbres, huevos, entre otros y limitar el consumo de carnes rojas, productos lácteos, etc. La principal diferencia entre ambas dietas es el consumo de fibra, ya que las bacterias intestinales que la metabolizan son productores de los SCFA.

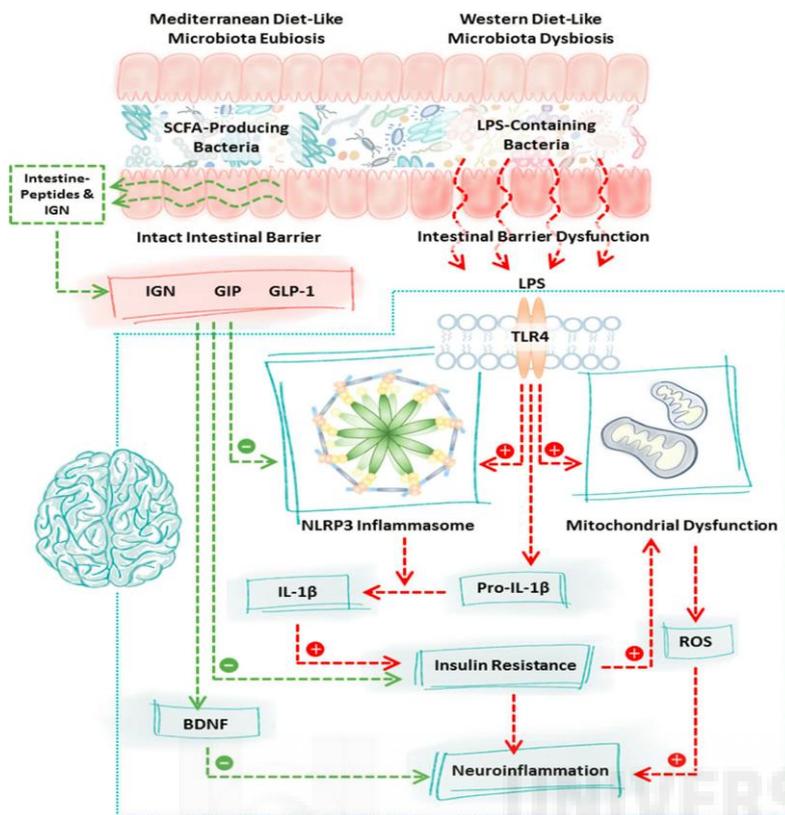


Imagen 5. Mecanismos del impacto de la dieta en la microbiota.⁷

La dieta mediterránea presenta un alto contenido en antioxidantes y polifenoles, los cuales están asociados a un menor riesgo de EP. Los polifenoles parecen interferir en el mal plegamiento de la α -sinucleína y en el proceso inflamatorio que desencadena porque se ha asociado con la inhibición del inflamosoma NLRP3 (Imagen 5)^{7,25}.

Otros componentes de la dieta como la uridina, aceite de pescado, el selenio la vitaminas B, C y E han demostrado también efectos beneficiosos en modelos de EP en ratones. El aceite pescado contiene ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) como el ácido docosahexanoico (DHA) y el ácido graso omega-3. La uridina monofosfato y los AGPI son precursores de fosfolípidos de las membranas neuronales, por lo que permiten contrarrestar la pérdida neuronal. Tienen una función neurorestauradora parcial frente a agentes externos como pesticidas, de manera que no es que inactiven las toxinas, sino que impiden que las toxinas

generen daño. Las vitaminas mencionadas y el selenio aumentan la biodisponibilidad de los precursores al mejorar su absorción y metabolismo^{1,6,7}.

Los AGPI tienen propiedades antiinflamatorias y usados en combinación con uridina y colina presentan un efecto protector y neurorestaurador que se ve potenciado en combinación con prebióticos. En los modelos de ratón de EP, su aplicación terapéutica se tradujo en una disminución de la disfunción motora, la inflamación colónica y la acumulación de la α -sinucleína en el SNE¹.

Prebióticos, probióticos y simbióticos

Los prebióticos son oligosacáridos no digeribles que estimulan en nuestro intestino selectivamente el crecimiento y/o la actividad de ciertas bacterias. Por otra parte, los probióticos son bacterias concretas que se administran en determinadas cantidades para restaurar la microbiota. Los simbióticos, por tanto, surgen como la combinación de los prebióticos y los probióticos.

Los prebióticos principales son los galactooligosacáridos (GOS) y los fructooligosacáridos (FOS), los cuales llegan al colon donde son metabolizados por las bifidobacterias. Sus productos metabólicos son los SCFA junto otros compuesto que evitan la proliferación de patógenos. Los prebióticos presentan efectos beneficiosos que influyen en la función inmune, la motilidad intestinal y el estreñimiento, por lo que pueden ser útiles en la mejora de los síntomas GI en la EP. Hay estudios que sugieren una posible implicación neuroprotectora al favorecer la liberación del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en ratas. A pesar de esta información, todavía no ha sido estudiado en pacientes con EP¹.

Los probióticos actuales contienen lactobacilos, enterococos, bifidobacterias y levaduras. Según los estudios actuales, presentan numerosos beneficios: mejora la integridad de la barrera intestinal y la protege de una posible ruptura, estimula la homeostasis inmune intestinal y suprime el crecimiento bacteriano patógeno. Los estudios en EP son limitados, pero se ha demostrado que los pacientes con EP que sufren estreñimiento crónico mejoraron la consistencia de las heces y redujeron la hinchazón y dolor abdominal con la administración de

leche fermentada y *Lactobacillus casei*. Hay ciertas cepas que son efectivas para estimular la motilidad y reducir la disfunción GI. Esto se traduce en una mejor absorción del tratamiento con levodopa y la reducción de déficits motores y cognitivos, así como ansiedad, depresión e incluso problemas de memoria^{1,24}.

Los simbióticos al ser una combinación de los dos anteriores, han demostrado tener beneficio e la función inmune, la disbiosis (principalmente en SIBO) y la función intestinal¹.



CONCLUSIONES

En base a los objetivos planteados en el presente y a los resultados expuestos en el mismo, podemos extraer como conclusiones:

- Las hipótesis actuales sobre la etiopatogenia intestinal de las EN no son excluyentes, sino que están relacionadas entre sí. Aunque siguen siendo hipótesis, sí se ha podido demostrar la existencia de la comunicación entre el intestino y el cerebro a través del nervio vago.
- El papel de la α -sinucleína todavía no está del todo claro, pero se ha relacionado con una función inmunitaria de protección, principalmente ante infecciones bacterianas y víricas. Además, el apéndice cobra protagonismo cuestionando el término de órgano vestigial, ya que se trataría de un reservorio tanto de α -sinucleína como de microbiota. Distintos factores, entre ellos la microbiota, provocan el mal plegamiento de la α -sinucleína, la cual se propaga célula a célula como un prion hasta el SNC, siendo determinante el contexto inflamatorio y de estrés oxidativo.
- Al igual que la etiopatogenia, los mecanismos implicados en generar α -sinucleína disfuncional y favorecer su propagación no son excluyentes, sino que en conjunto se influyen unos a otros y están comunicados entre sí. Se ha demostrado la capacidad activadora de la α -sinucleína en estos mecanismo y como estos influyen también en su disfuncionalidad, generando así un bucle que se retroalimenta y deriva en neuroinflamación y degeneración neuronal afectando a la integridad de la barrera intestinal y la BHE.
- Las estrategias terapéuticas tienen como objetivo restaurar la microbiota y modular el sistema inmune entérico, pero principalmente tienen como base la dieta y complementos alimenticios. Al mejorar la homeostasis intestinal, disminuyen la inflamación, por lo que contribuyen a evitar la progresión y exacerbación de las EN.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perez-Pardo P, Kliet T, Dodiya HB, Broersen LM, Garssen J, Keshavarzian A, et al. The gut-brain axis in Parkinson's disease: Possibilities for food-based therapies. *Eur J Pharmacol.* 2017;817:86-95. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.05.042
2. Yoo BB, Mazmanian SK. The Enteric Network: Interactions between the Immune and Nervous Systems of the Gut. *Immunity.* 2017;46(6):910–26. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.05.011
3. Campos-Acuña J, Elgueta D, Pacheco R. T-Cell-Driven Inflammation as a Mediator of the Gut-Brain Axis involved in Parkinson's Disease. *Front Immunol.* 2019;10:239. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00239
4. Brown GC. The endotoxin hypothesis of neurodegeneration. *J Neuroinflammation.* 2019;16(1):180. DOI: 10.1186/s12974-019-1564-7
5. Garrido-Gil P, Rodriguez-Perez AI, Dominguez-Meijide A, Guerra MJ, Labandeira-Garcia JL. Bidirectional Neural Interaction Between Central Dopaminergic and Gut Lesions in Parkinson's Disease Models. *Mol Neurobiol.* 2018;55(9):7297-7316. DOI: 10.1007/s12035-018-0937-8
6. Perez-Pardo P, Dodiya HB, Broersen LM, Douna H, van Wijk N, Lopes da Silva S, et al. Gut-brain and brain-gut axis in Parkinson's disease models: Effects of a uridine and fish oil diet. *Nutr Neurosci.* 2018;21(6):391-402. DOI: 10.1080/1028415X.2017.1294555
7. Jackson A, Forsyth CB, Shaikh M, Voigt RM, Engen PA, Ramirez V, et al. Diet in Parkinson's Disease: Critical Role for the Microbiome. *Front Neurol.* 2019;10:1245. DOI: 10.3389/fneur.2019.01245
8. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Jassen S, Shastri GG, Ilhan ZE, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell.* 2017;167(6):1469–80.e12. DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.018
9. Brudek T. Inflammatory Bowel Diseases and Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2019;9(s2):S331-44. DOI: 10.3233/JPD-191729

10. Carmona-Abellan M, Rodríguez-Lago I, Cabriada JL, Gómez-Esteban JC. The relationship between inflammatory bowel disease and Parkinson's disease: true or fiction?. *Scand J Gastroenterol.* 2019;54(7):886-9. DOI: 10.1080/00365521.2019.1641739
11. Pineda-Cortes JC. El Microbioma y las enfermedades neurodegenerativas del Sistema Nervioso Central. *Revista biomédica.* 2017;28(1). DOI: 10.32776/revbiomed.v28i1.555
12. Mulak A, Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World J Gastroenterol.* 2015;21(37):10609-20. DOI: 10.3748/wjg.v21.i37.10609
13. Killinger B, Labrie V. The Appendix in Parkinson's Disease: From Vestigial Remnant to Vital Organ?. *J Parkinsons Dis.* 2019;9(s2):S345-58. DOI: 10.3233/JPD-191703
14. Breen DP, Halliday GM, Lang AE. Gut-brain axis and the spread of alpha-synuclein pathology: Vagal highway or dead end?. *Mov Disord.* 2019;34(3):307-16. DOI: 10.1002/mds.27556
15. Kim S, Kwon S-H, Kam T-I, Panicker N, Karuppagounder SS, Lee S, et al. Transneuronal Propagation of Pathologic alpha-Synuclein from the Gut to the Brain Models Parkinson's Disease. *Neuron.* 2019;103(4):627-41.e7. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.05.035
16. Lai F, Jiang R, Xie W, Liu X, Tang Y, Xiao H, et al. Intestinal Pathology and Gut Microbiota Alterations in a Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) Mouse Model of Parkinson's Disease. *Neurochem Res.* 2018;43(10):1986-99. DOI: 10.1007/s11064-018-2620-x
17. Stolzenberg E, Berry D, Yang D, Lee EY, Kroemer A, Kaufman S, et al. A Role for Neuronal Alpha-Synuclein in Gastrointestinal Immunity. *J Innate Immun.* 2017;9(5):456–63. DOI: 10.1159/000477990
18. Devos D, Lebouvier T, Lardeux B, Biraud M, Rouaud T, Pouclet H, et al. Colonic inflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2013;50:42-8. DOI: 10.1016/j.nbd.2012.09.007

19. van Kessel SP, El Aidy S. Bacterial Metabolites Mirror Altered Gut Microbiota Composition in Patients with Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2019;9(s2):S359-70. DOI: 10.3233/JPD-191780
20. Pretov VA, Saltykova IV, Zhukova IA, Alifirova VM, Zhukova NG, Dorofeeva YB, et al. Analysis of Gut Microbiota in Patients with Parkinson's Disease. *Bull Exp Biol Med.* 2017;162(6):734-737. DOI: 10.1007/s10517-017-3700-7
21. Sharma S, Awasthi A, Singh S. Altered gut microbiota and intestinal permeability in Parkinson's disease: Pathological highlight to management. *Neurosci Lett.* 2019;712:134516. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.134516
22. Derkinderen P, Shannon KM, Brundin P. Gut feelings about smoking and coffee in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29(8):976-9. DOI: 10.1002/mds.25882
23. Dodiya HB, Forsyth CB, Voigt RM, Engen PA, Patel J, Shaikh M, et al. Chronic stress-induced gut dysfunction exacerbates Parkinson's disease phenotype and pathology in a rotenone-induced mouse model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2020;135:104352. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.12.012
24. Caputi V, Girón MC. Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1689. DOI: 10.3390/ijms19061689
25. Ho L, Zhao D, Ono K, Ruan K, Mogno I, Tsuji M, et al. Heterogeneity in gut microbiota drive polyphenol metabolism that influences α -synuclein misfolding and toxicity. *J Nutr Biochem.* 2019;64:170-81. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2018.10.019