

Microbiota intestinal y las enfermedades neurodegenerativas

Andrés Zavaleta De los Ríos ^{1*}, Sergio Jacobo Zavaleta ², Victor Zavaleta-Gavidia ³

Resumen

Esta revisión tiene como objetivo presentar la información más relevante sobre la relación de la microbiota con las principales enfermedades neurodegenerativas como la Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson y Esclerosis Múltiple en los últimos años. La microbiota cumple un rol crucial en las funciones homeostáticas de todos los sistemas del cuerpo humano, sobre todo, a nivel nervioso a través de la comunicación bidireccional que ejerce el eje microbiota-intestino-cerebro. La disbiosis intestinal da lugar a una serie de vías inflamatorias caracterizadas por la permeabilidad intestinal, metabolitos y toxinas asociadas a enfermedades neurodegenerativas. Finalmente, se concluye que la microbiota intestinal mantiene una estrecha conexión con la salud del sistema nervioso, pudiendo explicar un posible origen bacteriano en estas enfermedades.

Palabras Clave

Microbiota — Enfermedades neurodegenerativas

¹ Bachiller en Medicina de la Universidad Particular Antenor Orrego, Trujillo, Perú

² Bachiller en Ingeniería Mecatrónica de la Universidad Nacional de Trujillo, Trujillo, Perú

³ Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Cajamarca, Cajamarca, Perú, Maestro en Salud Pública

*Correspondencia: vzavaletag@unc.edu.pe

Abstract

This review aims to present the most relevant information about the relationship between microbiota and the main neurodegenerative diseases such as Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease and Multiple Sclerosis in the last years. The microbiota plays a crucial role in the homeostatic functions of all systems of the human body, especially at the nervous system level through a bidirectional communication exerted by the microbiota-gut-brain axis. Intestinal dysbiosis conduces to a series of inflammatory pathways characterized by intestinal permeability, metabolites and toxins associated with neurodegenerative diseases. Finally, it is concluded that the intestinal microbiota maintains a close connection with the nervous system's health and may explain a possible bacterial origin in these diseases.

Keywords

Microbiota — Neurodegenerative diseases

Introducción

La microbiota es una comunidad ecológica de microorganismos comensales que viven simbiótica y patógenicamente en un cuerpo [1]. De forma particular, la microbiota humano comprende todos los taxones microbianos (virus, bacterias, hongos, protistas) que habitan el ser humano, distinguiéndose en varias localizaciones como microbiota oral, vaginal, faríngea, cutánea e intestinal, de forma tal que puede llegar a ser tan abundantes como las células somáticas [2], 100 veces más que nuestras propias células [3] [4], Es decir, de 10 a 100 trillones de unidades celulares por persona, jugando un rol crucial en el desarrollo, fisiología, inmunidad y nutrición del ser humano [5] [6].

La microbiota intestinal está conformada por cuatro filos principales (Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria, y Actinobacteria) y dos filos menores (Verrucomicrobia y Fusobacteria)[7]. A su vez, algunos microorganismos pueden contener más genes que el ser humano, de un total de 500 a 1000 especies bacterianas presentes en la microbiota,

siendo aún desconocido el número de genotipos únicos o subespecies que la conforman [8]. Cabe resaltar que el termino microbioma se usa para hacer referencia a los genes portados por los microbios, aunque algunos autores lo usan para referirse a los microbios en sí [9].

Por su parte, la microbiota intestinal puede considerarse como la intersección de todas las vías homeostáticas, implicada virtualmente en todos los procesos fisiológicos y patológicos [10]. Es así como, se creó el concepto del eje microbiota-intestino-cerebro (MIC) Figura 1, para explicar la comunicación e influencia bidireccional, nerviosa, endocrina e inmune, que ejerce la microbiota intestinal sobre el SNC, incluyendo, el nervio vago, metabolitos microbianos, ácidos grasos de cadena corta y el sistema nervioso entérico [11]. La relación entre microbiota intestinal y envejecimiento del cerebro ha recibido mucha atención por su impacto en las enfermedades neurodegenerativas, sobre todo, a nivel patológico [12]. La microbiota no solo cumple una función homeostática sino también, un rol de barrera protectora fren-

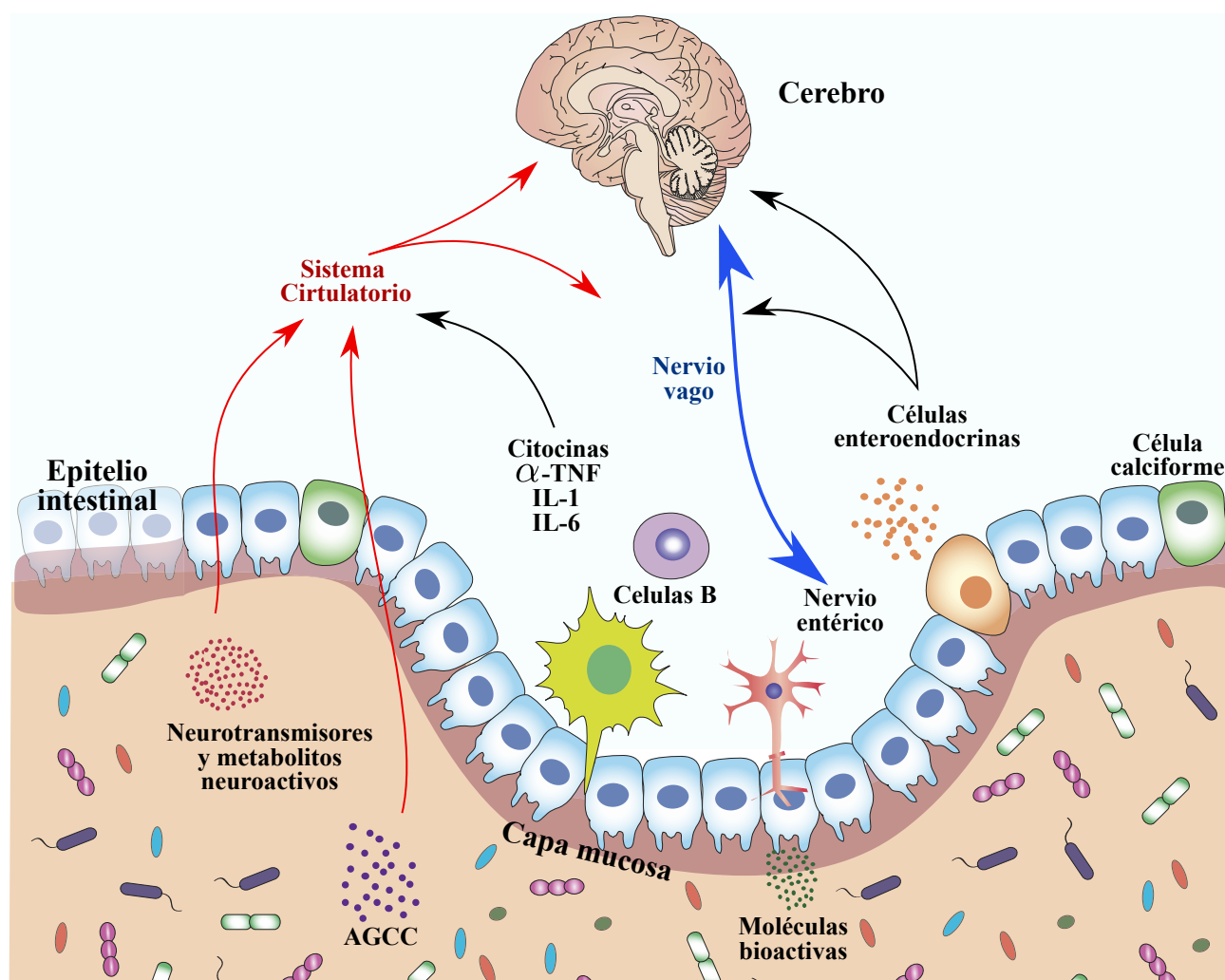


Figura 1. Esquematización de varias vías de señalización bidireccional correspondientes al eje microbiota-intestino-cerebro. AGCC, ácidos grasos de cadena corta; IL-1, interleucina 1; IL-6, interleucina 6; α-TNF, factor de necrosis tumoral alfa. Adaptado de Cryan J. et al. 2019

te a patógenos gastrointestinales [13], encontrándose que a mayor diversidad de microbiota mejores serían los resultados en indicadores de salud [14].

En esta revisión proveemos una actualización entre el nexo que une la microbiota y las enfermedades neurodegenerativas, durante las últimas dos décadas debido al descubrimiento del importante rol que desempeña la microbiota intestinal en la regulación y homeostasis de todos los sistemas, incluyendo al sistema nervioso central (SNC) [12].

0.1 Microbiota y enfermedad neurodegenerativa.

Las alteraciones en el microbioma intestinal (disbiosis) están asociadas al envejecimiento y enfermedades neurológicas, destacando la Enfermedad de Parkinson (EP), Enfermedad de Alzheimer (EA), Esclerosis Múltiple (EM), Esclerosis Lateral Amiotrófica, Depresión Mayor, Ansiedad y Trastornos del Espectro Autista. Del mismo modo, ha sido observado en Obesidad, Diabetes Mellitus y Enfermedad Inflamatoria Intestinal [15]. El origen del proceso de deterioro de la diversidad del microbioma con el envejecimiento es aún desconocido, pero, se ha encontrado asociado tanto a factores dietéticos y clínicos, por ejemplo, el número de medicamentos de uso y el número de enfermedades

concomitantes.

0.2 Enfermedad de Alzheimer

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es la enfermedad neurodegenerativa más común relacionada con el envejecimiento, que abarca al declive de las funciones cognitivas, pérdida neuronal, daños a la memoria, desórdenes de conducta y sintomatología psiquiátrica [16] [17]. Sobresaliendo, una mayor incidencia en mujeres que varones [18]. La EA se caracteriza por la acumulación extracelular de proteína beta-amiloide, recientemente identificada como un péptido con actividad antimicrobiana y parte del sistema inmune innato [19] [20]. Además, de una correlación entre disbiosis intestinal y el desarrollo de placas de amiloide en el cerebro [21] [22]. Aunque, es una enfermedad multifactorial que incluye desde aspectos genéticos hasta ambientales [23], como la microbiota intestinal, que ha sido fuertemente propuesta por contribuir en el desarrollo y manifestación de EA [24]. Es así como, la microbiota intestinal cumple su rol fisiopatológico en el cerebro mediante una serie de interacciones de señalización bioquímica bidireccional con el SNC, mediante el eje MIC [25] [26]. En la última década, a pesar de los insuficientes resultados en el descubrimiento

de medicamentos para EA, este interés por la microbiota ha llevado a identificar una reducida diversidad, incluyendo la disminución de bacterias beneficiosas productoras de butirato, y sobre representación por ciertas bacterias específicas como Proteobacteria de los taxones *Escherichia* y *Shigella*, predominantes en muestras fecales de pacientes con EA [27] [28]. Esta disbiosis da lugar a proteínas, metabolitos y toxinas, que al incursionar en la sangre pueden modificar interacciones inmunes en el sistema nervioso desencadenando neuroinflamación [29] [30]. Dando lugar, a niveles elevados de Interleucina-6 (IL-6) e Interleucina-8 (IL-8) [31]. Además, la disbiosis intestinal en pacientes con EA ha mostrado correlación con biomarcadores de fluido cerebroespinal como A β 42, β 40 e hiperfosforilación de proteína tau (p- τ), sugiriendo una conexión neuropatológica [32] [33] [34]. Del mismo modo, la disbiosis intestinal produce señalización alterada e inflamatoria del nervio vago, afectando la integridad y permeabilidad de la barrera gastrointestinal, permitiendo translocación bacteriana [35]. Entre las toxinas bacterianas, destaca el lipopolisacárido (LPP) producido por las Enterobacteriaceae, que induce a la formación de β -amiloide (β A). Dando lugar, a que el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células β activadas (NF- κ B) también genere neuroinflamación cerebral en pacientes con EA [36]. Del mismo modo, los altos niveles séricos de acetato y valerato, ácidos grasos de cadena corta (AGCC), están asociados con depósitos placas de amiloide más grandes en el cerebro [37]. Mediante modelos preclínicos de disbiosis, se ha identificado el potencial neurotóxico de las cianobacterias intestinales que dan lugar a β -metilamino-L-alanina (BMAA) [38], causante de degeneración en el SNC, daño cognitivo, astrogliosis y acumulación de ovillos neurofibrilares [39]. Por otra parte, la microbiota produce butirato, un AGCC, que tiene propiedades neuroprotectoras y antiinflamatorias, que afectan directa o indirectamente la función cerebral, que en altos niveles está asociado a menor patología amiloide [40]. De la misma forma, se ha encontrado que dietas ricas en polifenoles como los flavonoides e intervenciones con antiinflamatorios no esteroideos (AINES), cumplen una asociación protectora para prevenir no solo enfermedades neurodegenerativas como EA, sino también, otras enfermedades crónicas relacionadas con la edad, gracias a su capacidad de modular la ruta de señalización de NF- κ B y, por consiguiente, con potencial terapéutico. [41] [42]. Respecto al uso de antibióticos en EA, se demostró que existe una correlación entre el uso de estos con supervivencia prolongada [43]. En contraste, otros hallazgos muestran que los antibióticos pueden cruzar las barreras de la sangre al cerebro y causar un estado de alteración mental [44].

0.3 Enfermedad de Parkinson

La Enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa en frecuencia en el mundo y se espera se convierta en la más prevalente en 2030 [45], se caracteriza por la acumulación de proteína alfa-sinucleína mal plegada (cuerpos de Lewy) en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y otros circuitos relacionados [46] [47] [48]. La Alpha-sinucleína pueden ser también encontrados en el sistema nervioso entérico, evidenciado en biopsias,

lo que da indicios de la relación de EP con los intestinos [49]. Donde, al igual que en otras enfermedades neurodegenerativas, existe una carencia de bacterias productoras de butirato, este último con bajos niveles séricos. Además, de una permeabilidad intestinal aumentada e inflamación [51] [52] [53] (51–53). Cabe resaltar que, las personas con enfermedad inflamatoria intestinal, caracterizada por inflamación y permeabilidad intestinal alterada, tienen 20 a 30% más riesgo de desarrollar EP [50] [54] [55]. Las poblaciones de bacterias alteradas son similares a las presentadas en EA, destacando el aumento de bacterias productoras de metano intestinal, aumento de patógenos oportunistas, disminución de bacterias metabolizadoras de carbohidratos e incremento de bacterias capaces de degradar el moco de la luz intestinal [50] [56]. Al igual que en EA, la presencia de LPS aunada por la disbiosis intestinal, compromete la integridad de la barrera intestinal dañando directamente las células epiteliales intestinales, alterando la respuesta inmune e iniciando vías proinflamatorias, que incluyen daño en la barrera hematoencefálica y neuro-inflamación [57]. Se ha encontrado que la disbiosis intestinal correspondiente al periodo presintomático de EP es similar a los efectos de largo plazo sobre la microbiota causadas por la exposición excesiva a ciertos antibióticos. Es así como, se ha asociado elevado riesgo de EP al uso de antibióticos, principalmente los de amplio espectro y antianaeróbicos. Siendo la mayor asociación, la presentada por macrólidos y lincosamidas. Cabe resaltar que, estos últimos son principalmente excretados en la bilis dando lugar a una alta concentración en heces. La exposición de antibióticos no solo incrementa el riesgo de EP sino también, de varias otras enfermedades como Enfermedad de Crohn y desordenes psiquiátricos [58]. La disbiosis intestinal da lugar a alteraciones en la producción de ácidos biliares, favoreciendo la síntesis de sus formas tóxicas (ácido desoxicólico y ácido litocólico) que están aumentados en EP, lo que sugiere una anomalía que juega un rol en la patogénesis. Así mismo, se encontró diferencias significativas en la composición microbiana del apéndice vermiforme de personas con EP, siendo habitada por bacterias correlacionadas con niveles más altos de ácidos biliares tóxicos [59] [60]. La extracción del apéndice cecal se asoció a una reducción de 19 a 25% en riesgo de Parkinson cuando la cirugía se realizaba de forma temprana en la vida, antes del inicio del proceso de enfermedad. Debido a que actúa como reservorio de alfa-sinucleína. No obstante, la simple presencia de esta proteína no es definitivamente desencadenante de esta enfermedad [61] [62]. Entre los microorganismos benéficos, destaca el *Faecalibacterium prausnitzii* que ayuda a mantener la homeostasis a través de la producción de AGCC como butirato, modulando las vías inflamatorias a través de inducción tolerogénica de citoquinas [63] [64]. A nivel preclínico, se evidenció que ratones a los cuales se les realizó trasplante de microbiota fecal proveniente de pacientes con EP, desarrollaron síntomas característicos de la enfermedad, como déficit motor y neuroinflamación mediada por AGCC. Posteriormente, con el uso de antibióticos se mejoró la salud de los roedores [65]. En contraste, la presencia de microbiota intestinal saludable promueve la integridad de la barrera sanguínea cerebral a través de

la regulación de proteínas de unión estrecha (occludina y claudina) mediado por AGCC [66] [67].

0.4 Esclerosis múltiple

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica autoinmune del SNC de origen desconocido, la cual se ha identificado que aparece en sujetos susceptibles, infectados por virus de Epstein-Barr [68]. Se ha reportado que, la EM está asociada tanto a disbiosis como al aumento de la permeabilidad intestinal, que es concordante con otras enfermedades neurodegenerativas [69] [70]. A su vez, se ha identificado diferencias significativas en el microbioma de pacientes con EM, caracterizado por la ausencia de bacterias metabolizadoras de isoflavonas, un tipo de fitoestrógenos [71] [72]. En un modelo animal, se halló que la dieta rica en alimentos que contienen isoflavonas, protege contra los síntomas de EM, pero, este efecto solo sucedió en presencia de microorganismos capaces de metabolizarlas, generalmente ausentes en procesos de disbiosis [73]. Al igual que en otras enfermedades neurodegenerativas, el sistema autoinmune innato puede activarse en el cerebro por señales provenientes del intestino, mediante metabolitos de la microbiota intestinal que afectan a las células del SNC [74] [75]. Hallazgos en EM, revelan que bacterias intestinales liberan a la sangre grandes cantidades de metabolitos tóxicos como p-cresol-sulfato, indoxil-sulfato y N-fenilacetilglutamina, que eventualmente llegan al líquido cefalorraquídeo interactuando de forma negativa con las células del SNC. Además, de estar correlacionados con marcadores neurodegenerativos. Del mismo modo, se evidenció que el uso de tratamientos modificadores de la enfermedad (dimetil fumarato), redujo de forma significativa la presencia sérica de estas toxinas [76] [77] [78]. En otro modelo preclínico, se logró disminuir la expresión de genes relacionados con activación del sistema inmune innato de la microglía, mediante butirato y otros AGCC, provenientes de dieta rica en fibra [79]. Finalmente, se logró mejorar la disbiosis intestinal en pacientes con EM mediante administración de vitamina D, al aumentar la producción de butirato y otros AGCC beneficiosos por parte de *Faecalibacterium* [80].

Conclusiones

Los cambios en los perfiles metabolómicos observados en algunos sujetos, a pesar de la evidencia de que la microbiota podría estar relacionada en la aparición y el desarrollo de varias enfermedades neurológicas, resultan insuficiente para demostrar su causa. Basándonos en los estudios científicos conducidos hasta la fecha en humanos, podemos afirmar que el microbioma tiene el potencial de actuar como biomarcador clínico para diferentes tipos de enfermedades neurodegenerativas. Demostrar el papel determinante de la microbiota como un factor necesario, suficiente o contribuyente en la aparición de enfermedades neurodegenerativas puede ser extremadamente complejo. Es bastante improbable que un solo microorganismo sea el causante de perturbaciones en la salud, más bien, son cambios en toda la comunidad microbiana los que influyen, de una manera u otra, en la salud del ser humano.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- [1] Mancuso C, Santangelo R. Alzheimer's disease and gut microbiota modifications: The long way between pre-clinical studies and clinical evidence. *Pharmacological Research*. 2018 3;129:329-36.
- [2] Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the Human Microbiome. *Nutrition reviews*. 2012 8;70(Suppl 1):S38-44. PMID: 22861806 PMCID: PMC3426293.
- [3] Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biology*. 2016 8;14(8):e1002533. PMID: 27541692 PMCID: PMC4991899.
- [4] Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *The Biochemical Journal*. 2017 5;474(11):1823-36. PMID: 28512250 PMCID: PMC5433529.
- [5] Dinan TG. Gut Feelings on Parkinson's and Depression. 2017:10.
- [6] The Gut Microbiome Alterations and Inflammation-Driven Pathogenesis of Alzheimer's Disease—a Critical Review. *Molecular Neurobiology*.
- [7] Eckburg P, Bik E, Bernstein C, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308(5728):1635-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15831718/>.
- [8] Gilbert J, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson J, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nature medicine*. 2018 4;24(4):392-400. PMID: 29634682 PMCID: PMC7043356.
- [9] Cani PD. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Gut*. 2018 9;67(9):1716-25. PMID: 29934437 PMCID: PMC6109275.
- [10] Cani PD. Gut microbiota — at the intersection of everything? *Nature Reviews Gastroenterology y Hepatology*. 2017 6;14(6):321-2. Number: 6 publisher: Nature Publishing Group.
- [11] Doroszkiewicz J, Groblewska M, Mroczko B. The Role of Gut Microbiota and Gut–Brain Interplay in Selected Diseases of the Central Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 9;22(18):10028. PMID: 34576191 PMCID: PMC8471822.
- [12] Cryan JF, O'Riordan KJ, Sandhu K, Peterson V, Dinan TG. The gut microbiome in neurological disorders. *The Lancet Neurology*. 2020 2;19(2):179-94. Publisher: Elsevier PMID: 31753762.
- [13] Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN. Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2015 8;21(29):8787-803. PMID: 26269668 PMCID: PMC4528021.

- [14] Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack HM Siobhán Harris, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012;408(5728):178–184. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature11319>.
- [15] Pellegrini C, Antonioli L, Colucci R, Blandizzi C, Fornai M. Interplay among gut microbiota, intestinal mucosal barrier and enteric neuro-immune system: a common path to neurodegenerative diseases? *Acta Neuropathologica*. 2018 9;136(3):345–61. PMID: 29797112.
- [16] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *The Lancet*. 2021 4;397(10284):1577–90.
- [17] Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut–brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences*. 2013 5;36(5):305–12.
- [18] Bennett DA, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, Wilson RS. Mild cognitive impairment is related to Alzheimer disease pathology and cerebral infarctions. *Neurology*. 2005 3;64(5):834–41.
- [19] Moir RD, Lathe R, Tanzi RE. The antimicrobial protection hypothesis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's y Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. 2018 12;14(12):1602–14. PMID: 30314800.
- [20] Chakravarthi ST, Joshi SG. An Association of Pathogens and Biofilms with Alzheimer's Disease. *Microorganisms*. 2021 12;10(1):56. PMID: 35056505 PMCID: PMC8778325.
- [21] Friedland RP. Mechanisms of Molecular Mimicry Involving the Microbiota in Neurodegeneration. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015 1;45(2):349–62.
- [22] Sun Y, Sommerville NR, Liu JYH, Ngan MP, Poon D, Ponomarev ED, et al. Intra-gastrointestinal amyloid- β 1–42 oligomers perturb enteric function and induce Alzheimer's disease pathology. *The Journal of Physiology*. 2020 10;598(19):4209–23.
- [23] Guo T, Zhang D, Zeng Y, Huang TY, Xu H, Zhao Y. Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*. 2020 7;15(1).
- [24] Cenit MC, Nuevo IC, Codoñer-Franch P, Dinan TG, Sanz Y. Gut microbiota and attention deficit hyperactivity disorder: new perspectives for a challenging condition. *European Child y Adolescent Psychiatry*. 2017 26;9. 2017 3;26(9):1081–92.
- [25] Bravo JA, Julio-Pieper M, Forsythe P, Kunze W, Dinan TG, Bienenstock J, et al. Communication between gastrointestinal bacteria and the nervous system. *Current Opinion in Pharmacology*. 2012 12;12(6):667–72.
- [26] He Y, Wu W, Zheng HM, Li P, McDonald D, Sheng HF, et al. Regional variation limits applications of healthy gut microbiome reference ranges and disease models. *Nature Medicine*. 2018 24;10. 2018 8;24(10):1532–5.
- [27] Leite G, Pimentel M, Barlow GM, Mathur R. The small bowel microbiome changes significantly with age and aspects of the ageing process. *Microbial Cell (Graz, Austria)*. 2022 1;9(1):21–3. PMID: 35083314 PMCID: PMC8717087.
- [28] Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, Bucci L, Pini E, et al. Through Ageing, and Beyond: Gut Microbiota and Inflammatory Status in Seniors and Centenarians. *PLOS ONE*. 2010;5(5):e10667.
- [29] Parimisetty A, Dorsemans AC, Awada R, Ravanani P, Diotel N, Lefebvre d'Hellencourt C. Secret talk between adipose tissue and central nervous system via secreted factors—an emerging frontier in the neurodegenerative research. *Journal of Neuroinflammation*. 2016 13;1. 2016 3;13(1):1–13.
- [30] Finneran DJ, Nash KR. Neuroinflammation and fractalkine signaling in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*. 2019 2;16(1):1–8.
- [31] Cattaneo A, Cattane N, Galluzzi S, Provati S, Lopizzo N, Festari C, et al. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. *Neurobiology of Aging*. 2017 1;49:60–8.
- [32] Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, Harding SJ, Merluzzi AP, Johnson SC, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Scientific Reports*. 2017 7;1. 2017 10;7(1):1–11.
- [33] Venneti S, Wiley CA, Kofler J. Imaging Microglial Activation During Neuroinflammation and Alzheimer's Disease. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2008 4;2. 2008 12;4(2):227–43.
- [34] Bosch TCG. Rethinking the role of immunity: lessons from Hydra. *Trends in Immunology*. 2014 10;35(10):495–502.
- [35] Megur A, Baltriukienė D, Bukelskienė V, Burokas A. The Microbiota Gut Brain Axis and Alzheimer's Disease: Neuroinflammation Is to Blame? *Nutrients*. 2021 1;13(1):1–24.
- [36] Lukiw WJ. *Bacteroides fragilis* lipopolysaccharide and inflammatory signaling in alzheimer's disease. *Frontiers in Microbiology*. 2016 9;7(SEP):1544.
- [37] Zhong SR, Kuang Q, Zhang F, Chen B, Zhong ZG. Functional roles of the microbiota-gut-brain axis in Alzheimer's disease: Implications of gut microbiota-targeted therapy. *Translational Neuroscience*. 2021 1;12(1):581–600. PMID: 35070442 PMCID: PMC8724360.
- [38] Brenner SR. Blue-green algae or cyanobacteria in the intestinal micro-flora may produce neurotoxins such as Beta-N-Methylamino-L-Alanine (BMAA) which may be related to development of amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease and Parkinson-Dementia-Complex in humans and Equine Motor Neuron Disease in Horses. *Medical Hypotheses*. 2013 1;80(1):103.
- [39] Karlsson O, Roman E, Berg AL, Brittebo EB. Early hippocampal cell death, and late learning and memory deficits in rats exposed to the environmental toxin BMAA

- (β -N-methylamino-L-alanine) during the neonatal period. *Behavioural Brain Research*. 2011 6;219(2):310-20.
- [40] Marizzoni M, Cattaneo A, Mirabelli P, Festari C, Lopizzo N, Nicolosi V, et al. Short-Chain Fatty Acids and Lipopolysaccharide as Mediators Between Gut Dysbiosis and Amyloid Pathology in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020 1;78(2):683-97. Publisher: IOS Press.
- [41] Jha NK, Jha SK, Kar R, Nand P, Swati K, Goswami VK. Nuclear factor-kappa β as a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*. 2019 7;150(2):113-37.
- [42] Rodriguez-Mateos A, Vauzour D, Krueger CG, Shanmuganayagam D, Reed J, Calani L, et al. Bioavailability, bioactivity and impact on health of dietary flavonoids and related compounds: an update. *Archives of Toxicology* 2014 88;10. 2014 9;88(10):1803-53.
- [43] Volicer BJ, Hurley A, Fabiszewski KJ, Montgomery P, Volicer L. Predicting Short-Term Survival for Patients with Advanced Alzheimer's Disease. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1993 5;41(5):535-40.
- [44] Payne LE, Gagnon DJ, Riker RR, Seder DB, Glisic EK, Morris JG, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: A systematic review. *Critical Care*. 2017 11;21(1):1-8.
- [45] Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson's disease. *Revue Neurologique*. 2016 1;172(1):14-26. PMID: 26718594.
- [46] Bancroft EA, Srinivasan R. Emerging Roles for Aberrant Astrocytic Calcium Signals in Parkinson's Disease. *Frontiers in Physiology*. 2021;12:812212. PMID: 35087422 PMCID: PMC8787054.
- [47] Gao A, McCoy HM, Zaman V, Shields DC, Banik NL, Haque A. Calpain activation and progression of inflammatory cycles in Parkinson's disease. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*. 2022 1;27(1):20. PMID: 35090325.
- [48] Shulman JM, De Jager PL, Feany MB. Parkinson's Disease: Genetics and Pathogenesis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2011;6(1):193-222. Eprint: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130242> PMID: 21034221.
- [49] Boertien JM, Pereira PAB, Aho VTE, Scheperjans F. Increasing Comparability and Utility of Gut Microbiome Studies in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Journal of Parkinson's Disease*. 2019 1;9(s2):S297-312. Publisher: IOS Press.
- [50] Meta-analysis of the Parkinson's disease gut microbiome suggests alterations linked to intestinal inflammation | npj Parkinson's Disease;. [Online; accessed 2022-01-28]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41531-021-00156-z>.
- [51] Schwiertz A, Spiegel J, Dillmann U, Grundmann D, Bürmann J, Faßbender K, et al. Fecal markers of intestinal inflammation and intestinal permeability are elevated in Parkinson's disease. *Parkinsonism y Related Disorders*. 2018 5;50:104-7. PMID: 29454662.
- [52] Clairembault T, Leclair-Visonneau L, Coron E, Bourreille A, Le Dily S, Vavasseur F, et al. Structural alterations of the intestinal epithelial barrier in Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica Communications*. 2015 3;3:12. PMID: 25775153 PMCID: PMC4353469.
- [53] Aho VTE, Houser MC, Pereira PAB, Chang J, Rudi K, Paulin L, et al. Relationships of gut microbiota, short-chain fatty acids, inflammation, and the gut barrier in Parkinson's disease. *Molecular Neurodegeneration*. 2021 2;16(1):6. PMID: 33557896 PMCID: PMC7869249.
- [54] de la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Álvarez Quintero R, Velásquez-Mejía EP, Sierra JA, Corrales-Agudelo V, et al. Higher Fecal Short-Chain Fatty Acid Levels Are Associated with Gut Microbiome Dysbiosis, Obesity, Hypertension and Cardiometabolic Disease Risk Factors. *Nutrients*. 2018 12;11(1):E51. PMID: 30591685 PMCID: PMC6356834.
- [55] Piche T, Barbara G, Aubert P, Bruley des Varannes S, Dainese R, Nano JL, et al. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut*. 2009 2;58(2):196-201. PMID: 18824556.
- [56] Klann EM, Dissanayake U, Gurralla A, Farrer M, Shukla AW, Ramirez-Zamora A, et al. The Gut-Brain Axis and Its Relation to Parkinson's Disease: A Review. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2022 1;13:782082. PMID: 35069178 PMCID: PMC8776990.
- [57] Keshavarzian A, Engen P, Bonvegna S, Cilia R. Chapter 11 - The gut microbiome in Parkinson's disease: A culprit or a bystander? In: Björklund A, Cenci MA, editors. *Progress in Brain Research*. vol. 252 of Recent Advances in Parkinson's Disease. Elsevier; 2020. p. 357-450. DOI: 10.1016/bs.pbr.2020.01.004. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079612320300042>.
- [58] Mertsalmi TH, Pekkonen E, Scheperjans F. Antibiotic Exposure and Risk of Parkinson's Disease in Finland: A Nationwide Case-Control Study. *Movement Disorders*. 2020;35(3):431-42. Eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/mds.27924>.
- [59] Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, Bäckhed F. Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. *Cell Metabolism*. 2016 7;24(1):41-50. PMID: 27320064.
- [60] Chen ML, Takeda K, Sundrud MS. Emerging roles of bile acids in mucosal immunity and inflammation. *Mucosal Immunology*. 2019 7;12(4):851-61. PMID: 30952999.
- [61] Li P, Killinger BA, Ensink E, Beddows I, Yilmaz A, Lubben N, et al. Gut Microbiota Dysbiosis Is Associated with Elevated Bile Acids in Parkinson's Disease. *Metabolites*. 2021 1;11(1):29. Number: 1 publisher: Multidisciplinary Digital Publishing Institute.

- [62] Killinger B, Labrie V. The Appendix in Parkinson's Disease: From Vestigial Remnant to Vital Organ? *Journal of Parkinson's Disease*. 2019;9(s2):S345-58. PMID: 31609697 PMCID: PMC6839473.
- [63] Yan Z, Yang F, Cao J, Ding W, Yan S, Shi W, et al. Alterations of gut microbiota and metabolome with Parkinson's disease. *Microbial Pathogenesis*. 2021 11;160:105187. PMID: 34530073.
- [64] Nishiwaki H, Hamaguchi T, Ito M, Ishida T, Maeda T, Kashiwara K, et al. Short-Chain Fatty Acid-Producing Gut Microbiota Is Decreased in Parkinson's Disease but Not in Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder. *mSystems*. 2020 12;5(6):e00797-20. PMID: 33293403 PMCID: PMC7771407.
- [65] The Gut Microbiome Alterations and Inflammation-Driven Pathogenesis of Alzheimer's Disease—a Critical Review;. [Online; accessed 2022-01-29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6394610/>.
- [66] Hoyles L, Snelling T, Umlai UK, Nicholson JK, Carding SR, Glen RC, et al. Microbiome–host systems interactions: protective effects of propionate upon the blood–brain barrier. *Microbiome*. 2018 3;6:55. PMID: 29562936 PMCID: PMC5863458.
- [67] Tran SMS, Mohajeri MH. The Role of Gut Bacterial Metabolites in Brain Development, Aging and Disease. *Nutrients*. 2021 2;13(3):732. PMID: 33669008 PMCID: PMC7996516.
- [68] Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*. 2022 1. Publisher: American Association for the Advancement of Science. Available from: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.abj8222>.
- [69] Parodi B, Kerlero de Rosbo N. The Gut-Brain Axis in Multiple Sclerosis. Is Its Dysfunction a Pathological Trigger or a Consequence of the Disease? *Frontiers in Immunology*. 2021 9;12:718220. PMID: 34621267 PMCID: PMC8490747.
- [70] Kozhieva M, Naumova N, Alikina T, Boyko A, Vlassov V, Kabilov MR. Primary progressive multiple sclerosis in a Russian cohort: relationship with gut bacterial diversity. *BMC microbiology*. 2019 12;19(1):309. PMID: 31888483 PMCID: PMC6937728.
- [71] Chen J, Chia N, Kalari KR, Yao JZ, Novotna M, Paz Soldan MM, et al. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Scientific Reports*. 2016 6;6:28484. PMID: 27346372 PMCID: PMC4921909.
- [72] Cekanaviciute E, Yoo BB, Runia TF, Debelius JW, Singh S, Nelson CA, et al. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2017 10;114(40):10713-8. PMID: 28893978 PMCID: PMC5635915.
- [73] Isoflavone diet ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis through modulation of gut bacteria depleted in patients with multiple sclerosis;. [Online; accessed 2022-01-28]. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.abd4595>.
- [74] Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS - PubMed;. [Online; accessed 2022-01-29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26030851/>.
- [75] Rothhammer V, Borucki DM, Tjon EC, Takenaka MC, Chao CC, Ardura-Fabregat A, et al. Microglial control of astrocytes in response to microbial metabolites. *Nature*. 2018 5;557(7707):724-8. PMID: 29769726 PMCID: PMC6422159.
- [76] Ntranos A, Park HJ, Wentling M, Tolstikov V, Amatruda M, Inbar B, et al. Bacterial neurotoxic metabolites in multiple sclerosis cerebrospinal fluid and plasma. *Brain*. 2021 12;awab320.
- [77] Katz Sand I, Zhu Y, Ntranos A, Clemente JC, Cekanaviciute E, Brandstadter R, et al. Disease-modifying therapies alter gut microbial composition in MS. *Neurology(R) Neuroimmunology y Neuroinflammation*. 2019 1;6(1):e517. PMID: 30568995 PMCID: PMC6278850.
- [78] Shmidt TE. [Dimethyl fumarate (tecfidera) is the first line treatment choice in patients with relapsing multiple sclerosis]. *Zhurnal Nevrologii I Psikiatrii Imeni SS Korsakova*. 2017;117(11):140-5. PMID: 29265100.
- [79] Matt SM, Allen JM, Lawson MA, Mailing LJ, Woods JA, Johnson RW. Butyrate and Dietary Soluble Fiber Improve Neuroinflammation Associated With Aging in Mice. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:1832. PMID: 30154787 PMCID: PMC6102557.
- [80] Cantarel BL, Waubant E, Chehoud C, Kuczynski J, DeSantis TZ, Warrington J, et al. Gut microbiota in multiple sclerosis: possible influence of immunomodulators. *Journal of Investigative Medicine: The Official Publication of the American Federation for Clinical Research*. 2015 6;63(5):729-34. PMID: 25775034 PMCID: PMC4439263.