

Relación microbioma-cerebro: de la patogénesis a la terapéutica de enfermedades neurodegenerativas

The microbiome-brain relationship: from pathogenesis to therapy of neurodegenerative diseases

DZHURINSKAIA GONZÁLEZ-PUGA¹, ANA P. LÓPEZ-ESCALERA¹, ANDREA P. SIXTOS-RAMÍREZ¹, JOSÉ F. HARO-PONCE¹, DIEGO BADILLO-GAONA¹, WENDY A. CASTRO-GARCÍA¹, ROBERTO K. CAMPOS-ENEI¹, EDUARDO HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ¹ Y RAÚL SAMPIERI-CABRERA^{2,3*} 

¹Facultad de Medicina, UNAM; ²Coordinación de Investigación, Hospital Ángeles Lindavista; ³Facultad de Medicina, Laboratorio de Ciencias del Aprendizaje, Departamento de Fisiología, UNAM. Ciudad de México, México

RESUMEN

En los últimos años diversos trabajos de investigación se han enfocado en temas referentes al microbioma y su relación con la salud y la enfermedad en el hospedero y el posible papel terapéutico de acuerdo con el trastorno a tratar. En particular, las enfermedades neurodegenerativas se han estudiado bajo esta perspectiva debido a la ausencia de terapias efectivas para su tratamiento. En este sentido, el eje intestino-cerebro, ampliamente analizado, juega un papel primordial en el desarrollo de estas enfermedades. En esta revisión se abordan los conceptos básicos de microbiota y microbioma y su relación con el eje intestino-cerebro, así como el desarrollo de cuatro enfermedades neurodegenerativas importantes por su incidencia: enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis lateral amiotrófica, finalizando con los principales retos que superar para llevar a cabo una posible terapéutica centrada en la reparación de los componentes del eje microbioma-intestino-cerebro para el tratamiento de dichas neurodegeneraciones.

Palabras clave: Microbioma. Microbiota. Eje intestino-cerebro. Neurodegeneración. Tratamiento.

ABSTRACT

In recent years, much research has focused on the microbiome and its relationship with health and disease in the host and the possible therapeutic approach according to the disorder treated. In particular, neurodegenerative diseases are studied from this perspective due to the absence of effective therapies for their treatment. In this sense, the widely analyzed gut-brain axis plays a primary role in developing these pathologies. This review addresses the basic concepts of microbiota and microbiome and their relationship with the gut-brain axis, as well as the development of four neurodegenerative diseases due to their incidence: Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, and amyotrophic lateral sclerosis, ending with the main challenges to overcome to carry out a possible therapy focused on the repair of the components of the microbiome-gut-brain axis for the treatment of said neurodegenerations.

Keywords: Microbiome. Microbiota. Gut-brain axis. Neurodegeneration. Treatment.

*Correspondencia:

Raúl Sampieri-Cabrera

E-mail: sampieri@comunidad.unam.mx

Fecha de recepción: 28-08-2024

Fecha de aceptación: 16-01-2025

DOI: 10.24875/RME.24000050

Disponible en internet: 22-10-2025

RevMexEndocrinolMetabNutr.2025;12(SUPL 1):16-24

2462-4144 / © 2025 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permayer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

En las enfermedades neurodegenerativas, por una disrupción de la armonía cerebral, se suscita un deterioro neuronal progresivo a causa de alteraciones estructurales en la barrera hematoencefálica u otro componente del sistema nervioso central (SNC), además de la activación aberrante de los componentes inflamatorios neuronales o mecanismos externos que amenacen la correcta función del neuroeje. Respecto al término «eje intestino-cerebro» y su relación con la neurodegeneración, dicha conexión ha permitido explorarla y comprenderla, así como estadificar su evolución clínica desde una nueva perspectiva a partir de la detección temprana de enfermedades gastrointestinales y variables en el microbioma de los pacientes próximos a desarrollar un trastorno neurodegenerativo; este vínculo abre la brecha a estrategias terapéuticas que pueden aplicarse a partir de la idea de no solo tratar al cerebro enfermo, sino también al microbioma patológico e irrumpir la conexión entre ambas estructuras para impedir la progresión de la neurodegeneración.

En esta revisión evidenciaremos este sistema de comunicación bidireccional, que demuestra que condiciones neurodegenerativas pueden compartir una vía de comunicación entre el intestino-cerebro y que la alteración de cualquier estructura o componente involucrado en el eje será predisponente al desarrollo y aparición de estas enfermedades. Un concepto importante es el de disbiosis, el cual es un estado en el que el perfil microbiano se encuentra alterado y contribuye al aumento de permeabilidad intestinal, lo que permite el aumento de biomoléculas o productos bacterianos, produciendo neuroinflamación y el desarrollo de algún trastorno neurodegenerativo, dejando un rastro de síntomas propios del tracto digestivo años previos al diagnóstico, lo que sugiere un inicio de la patología en el microbioma intestinal, convirtiéndolo en un blanco terapéutico.

DEFINICIONES

La microbiota describe al conjunto de microorganismos que habitan un entorno definido, ya sea sobre o dentro del cuerpo humano, tales como la

microbiota oral, gastrointestinal, pulmonar, cutánea, vaginal y ocular, entre otras¹, las cuales tienen como finalidad convivir en un estado de equilibrio también conocido como eubiosis, en el que el ser humano se puede beneficiar de sus efectos sobre la salud a nivel metabólico, inmunitario, neuronal y de barrera protectora. Por otro lado, el microbioma define al conjunto de colecciones de genomas de toda la comunidad de microorganismos, las interacciones entre los miembros, elementos estructurales y espaciales microbianos, metabolitos y las condiciones ambientales, abarcando un espectro más amplio de la microbiota².

La composición y función microbiótica difieren según la ubicación, edad, sexo, raza y dieta del hospedero³, se desarrolla después del nacimiento, siendo un ecosistema dinámico que logra la estabilidad entre los 2 y 3 años, mostrando una mayor diversidad con el transcurso del tiempo. La edad adulta es la etapa en la que se encuentra la mayor riqueza, mientras que en la vejez se pierde parte de la diversidad y se retorna al dinamismo, condición en la que no existe un límite definido entre simbiosis y patogenicidad, de tal manera que una alteración en el equilibrio puede provocar que elementos de la microbiota puedan ser causa de enfermedad⁴. Por otro lado, la microbiota humana influye en gran medida en la fisiología del hospedero, por medio de los múltiples microorganismos que colonizan el cuerpo humano, incluidos bacterias, hongos, arqueas, virus y fagos⁵.

En los últimos años, gran cantidad de evidencia sugiere un papel clave de la microbiota humana en la salud y las enfermedades humanas^{1,5}. La microbiota intestinal es la más importante en el mantenimiento de la salud, por sus funciones como la fermentación de los alimentos, la protección contra patógenos, la estimulación de la respuesta inmunitaria y la producción de vitaminas^{5,6}. Seis filos son los que componen de forma general la microbiota intestinal, entre los que se incluyen *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* y *Verrucomicrobia*, de ellos, *Firmicutes* y *Bacteroidetes* son los principales. Asimismo, los hongos de la microbiota intestinal más estudiados son *Candida*, *Saccharomyces*, *Malassezia* y *Cladosporium*. Además de bacterias y hongos, la microbiota intestinal humana también contiene virus, fagos y arqueas¹.

Existen diversos factores que pueden llevar a una disbiosis intestinal que modifica la composición de la microbiota y ocasiona un desequilibrio en la estructura de la comunidad microbiana intestinal. Entre estos factores se encuentran la genética y epigenética del hospedero, el tipo de parto (natural o cesárea), la lactancia materna, la edad, la alimentación, el ejercicio, el medio ambiente, el uso de antibióticos, las enfermedades inflamatorias, el estrés, el tabaquismo y el alcoholismo^{4,7}. Dada su importancia fisiológica, la perturbación de la microbiota intestinal se encuentra asociada con diversas enfermedades humanas como la obesidad y la diabetes, las alergias, las enfermedades autoinmunes, las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión y enfermedades inflamatorias intestinales, entre otras⁶. Sumado a ello y en los últimos años se ha descrito la relación intestino-cerebro, es decir, el SNC parece estar comunicado con la microbiota intestinal, la cual ejerce un papel neurofisiológico en procesos como la ingesta de alimentos, el comportamiento cognitivo, las enfermedades neurodegenerativas, el estado emocional, el estrés y la interacción social^{1,5}.

EJE CEREBRO-INTESTINO-MICROBIOTA

A lo largo de la historia, la medicina ha reconocido la importancia de la conexión entre el intestino y el cerebro. En sus inicios fue descrito bajo el concepto de «simpatía nerviosa», término acuñado en el siglo XVIII por el físico escocés Robert Whytt⁸, quien intentaba describir los mecanismos que conectaban los órganos internos aplicando el concepto en la eubiosis intestinal, en el que se afirmaba que el intestino poseía terminaciones neurológicas proveedoras de energía que efectuaban sus funciones por medio del cuerpo⁹.

El término «eje intestino-cerebro» se acuñó para estudiar la relación bidireccional entre el SNC y la microbiota intestinal. Esta relación puede explicarse por la hipótesis *amine and precursor uptake decarboxylation* (APUD), la cual explica que el sistema nervioso y el digestivo comparten un grupo de células productoras de aminas y péptidos que comparten características bioquímicas comunes al derivar ambas de la cresta neural¹⁰. Otra explicación de la relación entre el sistema nervioso y el digestivo es el desarrollo de

enfermedades neurodegenerativas en las cuales el microbioma puede influir en el estado de salud del cerebro. Es decir, la disbiosis puede actuar como un factor predisponente en la aparición y progresión de los trastornos de interacción intestino-cerebro¹⁰.

La microbiota intestinal influye en la neurofisiología y la función del SNC mediante diversas vías de comunicación, tanto endocrinas como neuronales¹¹. Estos mecanismos desempeñan funciones metabólicas estrechamente relacionadas con las funciones inmunológicas y tróficas, y ejercen efectos mediante la circulación sanguínea¹². La interacción de los productos microbianos con los receptores intestinales genera un metaboloma sano derivado de un microbioma eubiótico del hospedero. Las células epiteliales intestinales y los neutrófilos regulan la barrera intestinal y la inmunidad de la mucosa. Los ácidos grasos de cadena corta, como el butirato, el acetato y el propionato, fortalecen las uniones de la barrera hematoencefálica, favorecen el desarrollo y funcionamiento de la microglía y los astrocitos, e influyen en la producción de citocinas inflamatorias¹³. Por otro lado, la función de barrera de la microbiota, relacionada con el paso de productos metabólicos, componentes del sistema inmunitario y hormonas desde la luz intestinal al torrente sanguíneo, constituye un elemento clave para el correcto funcionamiento del eje cerebro-microbiota. La figura 1 esquematiza las diferentes vías y mecanismos reportados para una comunicación entre el intestino y el cerebro regulados por la microbiota intestinal.

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS Y SU RELACIÓN CON EL EJE INTESTINO CEREBRO MICROBIOTA: UN NUEVO ENFOQUE TERAPÉUTICO

La relación entre la microbiota intestinal y el desarrollo de trastornos neurodegenerativos a través del eje intestino-cerebro surge a partir de la evidencia generada del análisis de los resultados mostrados en los modelos animales correspondientes a cada patología. Se ha establecido que componentes particulares de la microbiota intestinal promueven la activación inmunológica a partir de una barrera intestinal dañada, generando una respuesta inflamatoria

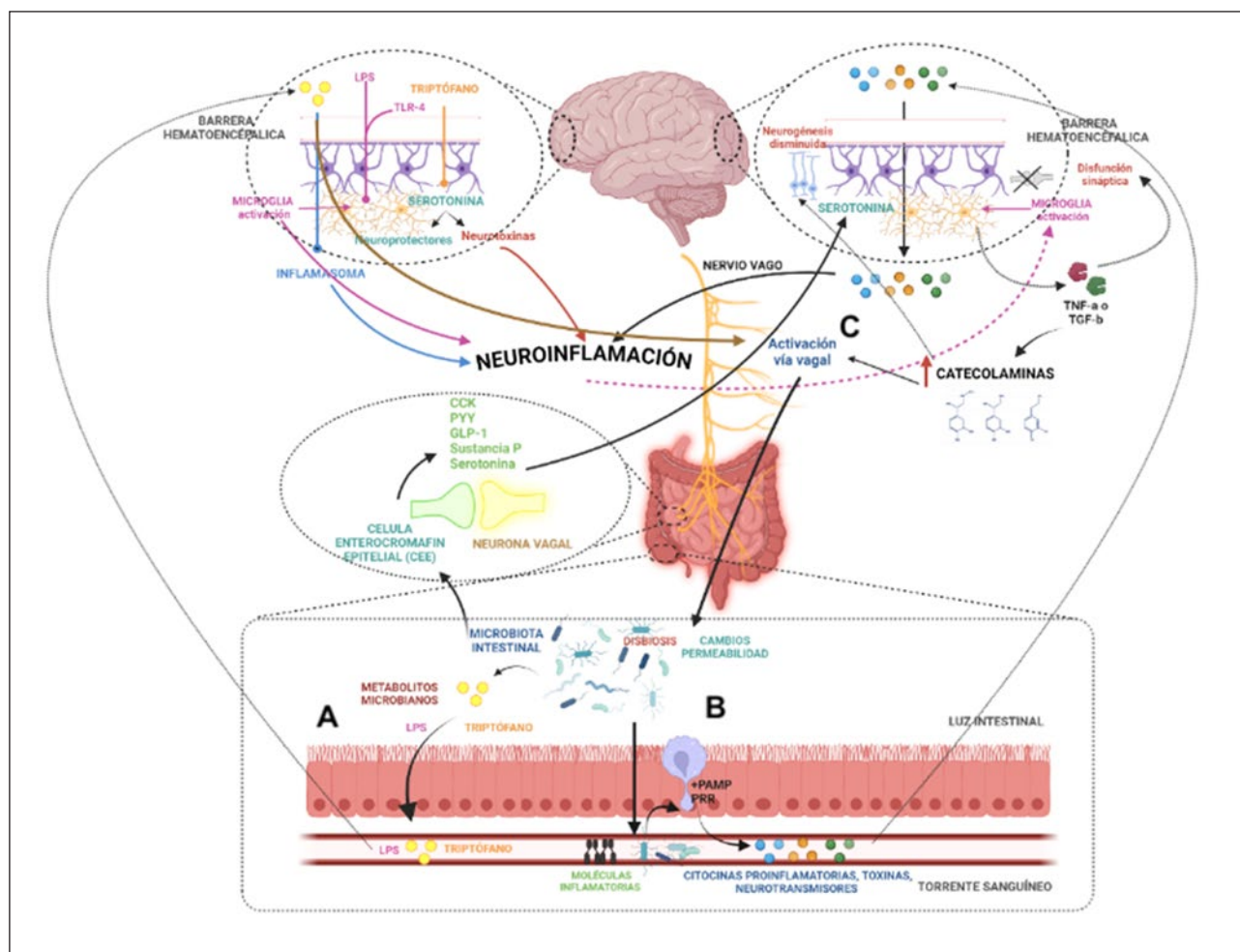


Figura 1. Descripción de los diferentes mecanismos por medio de los cuales se ha descrito una comunicación entre el intestino y el cerebro y su relación con la microbiota intestinal. **A:** la interacción de componentes de las bacterias como los LPS, los cuales llegan al SNC por el torrente sanguíneo, con los TLR-4 desencadena la señalización proinflamatoria de la microglía¹⁴, mientras que el triptófano, otro componente derivado de la microbiota, transformado en serotonina por la vía de las quinureninas, desempeña un papel importante en el SNC mediante la producción de componentes neuroprotectores y neurotóxicos, estos últimos contribuyen al proceso neuroinflamatorio¹¹. Además, la activación de la vía del inflamosoma, mediada por metabolitos microbianos, juega un papel en la homeostasis y la neuroinflamación¹⁵. **B:** por otro lado, en estados de disbiosis la barrera intestinal se vuelve más permeable y permite la traslocación bacteriana desde la mucosa intestinal hacia los ganglios linfáticos, y el paso de moléculas inflamatorias a la circulación sanguínea, estimulando la función inmunitaria mediante el reconocimiento de los PAMP por los PRR en las células del sistema inmunitario innato, con la subsecuente liberación de citocinas proinflamatorias, toxinas y neurotransmisores en la circulación, los cuales atraviesan la barrera hematoencefálica, generando un estado de neuroinflamación donde la microglía libera interleucinas proinflamatorias como TNF- α o TGF- β , relacionadas con una disfunción sináptica¹⁰. Estos factores incrementan los niveles de catecolaminas como respuesta al estrés, lo que conduce a una disminución de la neurogénesis del hipocampo adulto además de activar el sistema vagal^{10,11,16}. **C:** finalmente, la señalización entre la microbiota y la neurofisiología del SNC se da de diversas formas, por ejemplo, el eje vagal detecta y responde a diferentes metabolitos microbianos a nivel central, además de generar respuestas colinérgicas secundarias a la inflamación periférica, lo que se traduce en cambios en la permeabilidad intestinal y en la composición de la microbiota moduladora¹⁶. La conexión entre el intestino y el cerebro se establece por medio de las CEE, un subgrupo de las CEE realiza sinapsis directa con neuronas vagales, logrando la transmisión sináptica aferente para una comunicación rápida hacia el cerebro¹¹. Las CEE producen hormonas y neurotransmisores como el GLP-1, el PYY, la CCK, la sustancia P y la serotonina, los cuales llegan al SNC por esta vía¹⁷, donde la microbiota intestinal juega un papel en los cambios de los niveles de hormonas y neurotransmisores derivados del intestino¹⁸. CCK: colecistocinina; CEE: células enterocromafines epiteliales; GLP-1: péptido similar al glucagón 1; LPS: lipopolisacáridos; PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos; PRR: receptores de reconocimiento de patrones; PYY: péptido YY; SNC: sistema nervioso central; TGF- β : factor de crecimiento transformante beta; TLR-4: receptores tipo *toll* 4; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

sistémica que puede traducirse en modificaciones en la barrera hematoencefálica, favoreciendo neuroinflamación y finalmente neurodegeneración. Se ha propuesto que toda esta desregulación podría explicar el plegamiento incorrecto de biomoléculas importantes para algunas neurodegeneraciones como α -sinucleína o β -amiloide. Se ha determinado que un factor como el envejecimiento, incluidos los cambios en el microbioma asociados a esta etapa, resulta crítico y relevante dado el perfil de edad de varias de las enfermedades neurodegenerativas. Otros factores críticos son la dieta (asociado a disfaagia y problemas gastrointestinales), el tabaquismo y la enfermedad inflamatoria intestinal. A pesar de que mucha de la investigación realizada se fundamenta en modelos, también se han realizado estudios en humanos, los cuales respaldan un papel de la microbiota en la disfunción del eje intestino-cerebro en enfermedades neurodegenerativas¹⁹. La tabla 1 resume la definición, epidemiología, fisiopatología, factores de riesgo, así como la relación de cuatro principales trastornos neurodegenerativos con el eje intestino-cerebro además de la terapéutica abordada para cada patología con enfoque en el microbioma.

Según estudios en modelos animales y en humanos, existen puntos de intervención que permitirían regular el eje microbiota-intestino-cerebro, las cuales son la barrera intestinal, la barrera hematoencefálica y las meninges, ya que una integridad comprometida en esas barreras biológicas induce la activación glial y por ende la neurodegeneración. De dichos puntos de intervención, el enfoque terapéutico más prometedor y menos complejo es la barrera intestinal debido a su interacción directa con la microbiota. En este sentido, aproximaciones realizadas en modelos murinos envejecidos en donde se realizó el trasplante de materia fecal (TMF) de ratones jóvenes mostró la restauración de la integridad de la barrera epitelial intestinal⁴⁹. Otro abordaje implica la ingesta alta de fibra, ya que favorece que la microbiota intestinal produzca ácidos grasos de cadena corta, los que a su vez estimulan la secreción del moco, restaurando la integridad de la barrera intestinal, dicho enfoque se ha reportado en modelos murinos como el de la enfermedad de Huntington (Tabla 1, sección terapéutica).

La evidencia generada respecto a las alteraciones del microbioma intestinal en pacientes con

neurodegeneración (Tabla 1, sección relación con eje intestino-cerebro) han llevado a explorar aplicaciones clínicas de terapias basadas en el microbioma, incluyendo el uso de prebióticos, probióticos y el TMF (Tabla 1, sección terapéutica). En general, los estudios han reportado efectos positivos demostrando que tanto prebióticos como probióticos y el TMF permiten el restablecimiento de la microbiota intestinal benéfica, la restauración de la barrera biológica, junto con la reducción de los niveles de lipopolisacáridos, disminuyendo la activación glial, además de la rehabilitación de los sistemas de neurotransmisores, resultando en un mejoramiento de los modelos de trastornos neurodegenerativos.

PERSPECTIVAS Y CONCLUSIONES

Dados los buenos resultados mostrados en modelos experimentales respecto a la aplicación de un enfoque terapéutico basado en el microbioma, se han realizado ensayos clínicos en humanos, que muestran resultados mixtos. Las terapias evaluadas muestran seguridad, tolerancia y cierto grado de eficacia. Sin embargo, los ensayos clínicos disponibles carecen de análisis comparativos del microbioma intestinal antes y después de la intervención, además de que la mayoría se ha enfocado en la enfermedad de Alzheimer y en la enfermedad de Parkinson, con escasa exploración de otras neurodegeneraciones. En el caso de los probióticos, persiste el desafío de optimizar su biodisponibilidad oral, ya que el pH gástrico, las enzimas digestivas y la baja capacidad mucoadhesiva limitan su eficacia. En relación con el trasplante de microbiota fecal (TMF), los estudios clínicos son escasos debido a la dificultad para identificar donantes con microbiomas resistentes a la neurodegeneración, a su escalabilidad limitada, a la ausencia de protocolos estandarizados para la obtención y dosificación, a la necesidad de preacondicionamiento con antibióticos y al riesgo de transferir microbiota resistente a antimicrobianos a los receptores⁴⁹. Aunque se ha avanzado en el abordaje terapéutico de enfermedades neurodegenerativas mediante la modulación del microbioma, aún permanecen múltiples retos y este enfoque representa una vía prometedora para atender trastornos que carecen de tratamientos efectivos.

Tabla 1. Enfermedades neurodegenerativas y microbiota

Nombre	Definición y epidemiología	Fisiopatología y clínica	Factores de riesgo	Relación con eje intestino-cerebro	Terapéutica	Refs.
EA	Trastorno neurodegenerativo definido por pérdida gradual de memoria. Se clasifica en dos formas: familiar y esporádica. La familiar se asocia a mutaciones autosómicas dominantes en genes como <i>PSEN1</i> , <i>PSEN2</i> y <i>APP</i> , provocando un inicio de la EA antes de los 50 años. La forma esporádica involucra combinación de factores ambientales y genéticos y su inicio se da después de los 50 años. En México, alrededor de 1,300,000 personas la padecen	La EA se caracteriza por la acumulación de péptido de amiloide β y marañas neurofibrilares de la proteína tau hiperfosforilada en el sistema nervioso central. Las manifestaciones clínicas reportadas son pérdida de memoria, afasia progresiva primaria, irritabilidad, apatía, depresión y pérdida de apetito, entre otras	Estilos de vida con mucho estrés, depresión y trastornos del sueño alteran el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, afectando la cognición y aumentando el riesgo de demencia. Dietas ricas en grasas y obesidad son factores de riesgo importantes para EA	Las personas con EA muestran diferencias en su microbioma intestinal en comparación con quienes no padecen la enfermedad. <i>Escherichia coli</i> y <i>Staphylococcus aureus</i> pueden producir oligómeros de amiloide β , lo que desencadena respuestas inmunitarias y contribuyen a la patología de la EA	Probióticos como <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i> mejoran la función cognitiva y reducen la inflamación cerebral. El trasplante de materia fecal reduce la acumulación de amiloide β y la hiperfosforilación de tau en ratones. Mientras que el oligomanoato de sodio, un medicamento que modifica el microbioma, reduce la inflamación intestinal y disminuye el daño causado por la neuroinflamación	20-27
EP	Trastorno neurodegenerativo del movimiento más común. En México se estima que hay alrededor de 50 nuevos casos por cada 100,000 habitantes. Los estados del noroeste, como Sonora, Durango y Colima, presentan la mayor prevalencia, posiblemente debido a factores geográficos, socioeconómicos, dietas y otros factores	La EP se caracteriza por depósitos intracelulares de α -sinucleína en el soma neural, formando cuerpos de Lewy. Estas proteínas mal plegadas conducen a neurotoxicidad y pérdida de niveles dopaminérgicos en la sustancia negra mesencefálica, manifestándose como déficits motores. Las manifestaciones clínicas características son movimientos involuntarios, como temblores, rigidez y dificultad con equilibrio y coordinación, problemas de comportamiento y depresión, entre otras	Alteraciones en genes como <i>PARKIN</i> , <i>PINK1</i> , <i>LRRK2</i> y <i>SNCA</i> , además de comorbilidades como diabetes, enfermedades cardiovasculares y ciertos tipos de cáncer, como el melanoma, aumentan el riesgo de EP. Por otro lado, la exposición prolongada a agentes químicos como pesticidas se ha relacionado con la muerte de neuronas dopaminérgicas. Los traumatismos craneoencefálicos también son importantes en la aparición de la EP	La α -sinucleína se ha detectado en los plexos submucosos y mesentérico antes de hallarse en el cerebro, lo que sugiere un origen intestinal que se propaga retrógradamente por el eje vagal. Un metaanálisis reveló una mayor prevalencia de úlcera péptica e infección por <i>Helicobacter pylori</i> en pacientes con EP, y su erradicación puede mejorar el cuadro clínico. Los niveles altos de <i>Enterobacteriaceae</i> y niveles bajos de <i>Lachnospiraceae</i> y <i>Prevotellaceae</i> influyen en la gravedad de los síntomas y la acumulación de α -sinucleína	Para mejorar la efectividad de los fármacos, se ha explorado el tratamiento del microbioma intestinal antes de su administración. Probióticos, prebióticos, simbióticos e incluso el trasplante fecal han mostrado reducir los síntomas intestinales y, en algunos casos, disminuir los síntomas motores de la EP. Los ácidos grasos polinsaturados han demostrado efectos antiinflamatorios, mejorando la disfunción mitocondrial y el mal plegamiento de α -sinucleína, reduciendo así los síntomas motores de la EP	28-34

(Continúa)

Tabla 1. Enfermedades neurodegenerativas y microbiota (continuación)

Nombre	Definición y epidemiología	Fisiopatología y clínica	Factores de riesgo	Relación con eje intestino-cerebro	Terapéutica	Refs.
EH	Trastorno neurodegenerativo autosómico dominante que genera síntomas motores, cognitivos, conductuales, gastrointestinales y otros síntomas periféricos. Este trastorno se debe a la expansión del trinucleótido CAG en el exón 1 del gen <i>Huntingtina</i> , que codifica una proteína llamada mHTT. En México, la prevalencia reportada es de 4 casos por cada 100,000 habitantes	La proteína HTT se expresa en el sistema nervioso central y juega un papel crucial en su desarrollo. Esta proteína regula la expresión génica. La patogenicidad de la mHTT radica en su capacidad de agregación y acumulación dentro de las células. La característica principal de la EH es la degeneración de las neuronas en el putamen, el caudado y la corteza cerebral, manifestándose con problemas psiquiátricos, corea, distonía, acinesia, así como disfunción del tracto digestivo	No se han identificado factores de riesgo concretos para la EH, sin embargo, se ha encontrado una correlación entre la raza (caucásicos) y la prevalencia de la enfermedad (10 veces mayor en países occidentales). También se ha sugerido que la longitud de las repeticiones de CAG en el gen <i>HTT</i> tiene una predisposición genética	Trabajos recientes han mostrado que los metabolitos derivados del microbioma intestinal se alteran tanto en pacientes con EH como en modelos animales transgénicos. Estudios en estos modelos han demostrado que la proteína mHTT se agrega en el sistema nervioso entérico antes de la aparición de síntomas neurológicos y motores. Por otro lado, un estudio realizado en pacientes con EH y sujetos sanos mostró menor diversidad de especies en los pacientes con EH, sugiriendo que la disbiosis intestinal afecta las capacidades cognitivas de los pacientes	En un modelo de ratón con EH se utilizó el trasplante de microbiota fecal, mostrando mejoras en el aprendizaje y la memoria, especialmente en hembras. Otro estudio en el mismo modelo mostró que la ingesta de dietas altas en fibra dietética mejora los déficits conductuales y los síntomas neurológicos y psiquiátricos presentados en el modelo, también se observó un cambio en la composición del microbioma intestinal, con una disminución en los filos <i>Actinobacteria</i> , y un aumento en <i>Bacteroidaceae</i>	35-42
ELA	Trastorno neurodegenerativo que afecta a neuronas motoras de la médula espinal, tronco y corteza motora. La forma esporádica es la más frecuente (90 a 95%), mientras que la forma familiar muestra el porcentaje restante (5 a 10%). La incidencia de la forma esporádica varía entre 0.4 y 1.8/100,000, presentándose entre la quinta y séptima décadas de la vida	Se ha reportado que la disfunción mitocondrial es un proceso involucrado en su aparición, ya que se afectan mitocondrias de las neuronas motoras espinales y el músculo esquelético en pacientes con ELA. Los pacientes comienzan con signos y síntomas limitados a los miembros. Se observa atrofia simétrica, calambres musculares al realizar movimientos, espasticidad, hiperreflexia, signo de Hoffman, <i>clonus</i> y Babinski positivo, entre otros	Se han identificado factores de riesgo a ELA, incluyendo genéticos y ambientales. Varios genes han sido vinculados, destacando el gen que codifica a la enzima superóxido dismutasa 1 (<i>SOD1</i>), el gen que codifica la proteína 72 del marco de lectura abierta del cromosoma 9 (<i>C9orf72</i>), el gen <i>TARDBP</i> y el gen <i>FUS</i> . Dentro de los factores ambientales se encuentran el tabaquismo, factores dietéticos, exposición a plomo, pesticidas y tabaco, además de infecciones virales	Estudios realizados en el modelo murino muestran que estos animales presentan deterioro de la barrera intestinal y una disregulación de la ecología intestinal. En otro trabajo se observaron diferencias significativas al comparar el microbioma intestinal de pacientes con ELA respecto a individuos sanos. Estos resultados sugieren que la disbiosis puede influir en la patogénesis por medio de mecanismos que involucran la producción de óxido nítrico, GABA, SCFA y LPS, además de una producción de butirato reducido en pacientes	Se ha demostrado que el consumo de galactooligosacáridos aumentó la abundancia de <i>Lactobacillus</i> , disminuyó la neuroinflamación y el deterioro cognitivo en un modelo murino. Otro estudio indicó mecanismos neuroprotectores del probiótico <i>Lactocaseibacillus</i> en otro modelo transgénico. Un ensayo clínico mostró que la suplementación oral de fenilbutirato de sodio contribuyó a frenar el deterioro funcional de los pacientes con ELA	43-48

CAG: citosina-adenina-guanina; EA: enfermedad de Huntington; ELA: esclerosis lateral amiotrófica; EP: enfermedad de Parkinson; GABA: ácido gamma-aminobutírico; HTT: huntingtina; LPS: lipopolisacáridos; mHTT: huntingtina mutada; SCFA: ácidos grasos de cadena corta; *TARDBP*: proteína de unión al ADN TAR; *FUS*: proteína fusionada en el sarcoma.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran haber realizado el artículo con recursos propios.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

REFERENCIAS

- Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):1-28.
- Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MC, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 2020;8(1):103.
- Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med*. 2018;24(4):392-400.
- Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Gut microbes and health. *Gastroenterol Hepatol*. 2021;44(7):519-35.
- Wang B, Yao M, Lv L, Ling Z, Li L. The human microbiota in health and disease. *Engineering*. 2017;3(1):71-82.
- Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(1):55-71.
- Hasan N, Yang H. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *Peer J*. 2019;7:e7502.
- Whytt R. Observations on the nature, causes, and cure of those disorders which have been commonly called nervous hypochondriac, or hysteric, to which are prefixed some remarks on the sympathy of the nerves. By Robert Whytt, M. D. F. R. S. Physician to his Majesty, President of the Royal College of Physicians, and Professor of Medicine in the University of Edinburgh. London: T. Becket & P. du Hondt; 1765.
- Miller I. The gut-brain axis: historical reflections. *Microb Ecol Health Dis*. 2018;29(1):1542921.
- Bustos-Fernández LM, Hanna-Jairala I. Eje cerebro intestino microbiota. Importancia en la práctica clínica. *Rev Gastroenterol Perú*. 2022;42:106-16.
- Shoubridge AP, Choo JM, Martin AM, Keating DJ, Wong ML, Licinio J, et al. The gut microbiome and mental health: advances in research and emerging priorities. *Mol Psychiatry*. 2022;27(4):1908-19.
- Ursell LK, Haider HJ, van Treuren W, Garg N, Reddivari L, Vanamala J, et al. The intestinal metabolome: an intersection between microbiota and host. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1470-6.
- Long-Smith C, O'Riordan KJ, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota-gut-brain axis: new therapeutic opportunities. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2020;60:477-502.
- Bastos PAD, Wheeler R, Boneca IG. Uptake, recognition and responses to peptidoglycan in the mammalian host. *FEMS Microbiol Rev*. 2021;45(1).
- López-Villodres JA, Escamilla A, Mercado-Sáenz S, Alba-Tercedor C, Rodríguez-Pérez LM, Arranz-Salas I, et al. Microbiome alterations and Alzheimer's disease: modeling strategies with transgenic mice. *Biomedicine*. 2023;11(7).
- Castillo-Álvarez F, Marzo-Sola M. Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de diferentes enfermedades neurológicas. *Neurología*. 2022;37(6):492-8.
- Barton JR, Londregan AK, Alexander TD, Entezari AA, Covarrubias M, Waldman SA. Enterendocrine cell regulation of the gut-brain axis. *Front Neurosci*. 2023;17:1272955.
- Sun LJ, Li JN, Nie YZ. Gut hormones in microbiota-gut-brain cross-talk. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(7):826-33.
- Quigley EMM. Microbiota-brain-gut axis and neurodegenerative diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(12):94.
- Enfermedad de Alzheimer, demencia más común que afecta a personas adultas mayores [Internet]. Gobierno de México, Secretaría de Salud; 5 de oct de 2021.
- Serrano-Pozo A, Das S, Hyman BT. APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol*. 2021;20(1):68-80.
- Peter-Derex L, Yammine P, Bastuji H, Croisile B. Sleep and Alzheimer's disease. *Sleep Med Rev*. 2015;19:29-38.
- Chandra S, Sisodia SS, Vassar RJ. The gut microbiome in Alzheimer's disease: what we know and what remains to be explored. *Mol Neurodegener*. 2023;18(1):9.
- Gates EJ, Bernath AK, Klegeris A. Modifying the diet and gut microbiota to prevent and manage neurodegenerative diseases. *Rev Neurosci*. 2022;33(7):767-87.
- Prosswimmer T, Heng A, Daggett V. Mechanistic insights into the role of amyloid-beta in innate immunity. *Sci Rep*. 2024;14(1):5376.
- Dhami M, Raj K, Singh S. Relevance of gut microbiota to Alzheimer's Disease (AD): Potential effects of probiotic in management of AD. *Aging and Health Research*. 2023;3(1):100128.
- Wang X, Sun G, Feng T, Zhang J, Huang X, Wang T, et al. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression. *Cell Res*. 2019;29(10):787-803.
- Martínez-Ramírez D, Rodríguez-Violante M, Velázquez-Ávila ES, Cervantes-Arriaga A, González-Cantú A, Corona T, et al. Incidencia y distribución geográfica de la enfermedad de Parkinson en México. *Salud Pública Méx*. 2020;62:873-5.
- Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet*. 2021;397(10291):2284-303.
- Chen H, Wang K, Scheperjans F, Killinger B. Environmental triggers of Parkinson's disease - Implications of the Braak and dual-hit hypotheses. *Neurobiol Dis*. 2022;163:105601.
- Nyholm D, Hellstrom PM. Effects of *Helicobacter pylori* on levodopa pharmacokinetics. *J Parkinsons Dis*. 2021;11(1):61-9.
- Mahbub NU, Islam MM, Hong ST, Chung HJ. Dysbiosis of the gut microbiota and its effect on alpha-synuclein and prion protein misfolding: consequences for neurodegeneration. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024;14:1348279.
- Xu K, Sheng S, Zhang F. Relationship between gut bacteria and levodopa metabolism. *Curr Neuropharmacol*. 2023;21(7):1536-47.
- Detopoulou P, Voulgaridou G, Saridakis A, Minoi Argyris E, Seva V, Dedes V, et al. Omega-3 fatty acids' supplementation in Parkinson's disease: A systematic review of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition Open Science*. 2024;55:102-15.
- Tong H, Yang T, Xu S, Li X, Liu L, Zhou G, et al. Huntington's disease: complex pathogenesis and therapeutic strategies. *Int J Mol Sci*. 2024;25(7).

36. Stoker TB, Mason SL, Greenland JC, Holden ST, Santini H, Barker RA. Huntington's disease: diagnosis and management. *Pract Neurol*. 2022; 22(1):32-41.
37. Ajitkumar A, De Jesus O. Huntington disease [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 23 ago 2023. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644592/>
38. Wronka D, Karlik A, Misiorek JO, Przybyl L. What the gut tells the brain-is there a link between microbiota and Huntington's disease? *Int J Mol Sci*. 2023;24(5).
39. Kong G, Cao KL, Judd LM, Li S, Renoir T, Hannan AJ. Microbiome profiling reveals gut dysbiosis in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *Neurobiol Dis*. 2020;135:104268.
40. Wasser CI, Mercieca EC, Kong G, Hannan AJ, McKeown SJ, Glikmann-Johnston Y, S et al. Gut dysbiosis in Huntington's disease: associations among gut microbiota, cognitive performance and clinical outcomes. *Brain Commun*. 2020;2(2):fcaa110.
41. Gubert C, Choo JM, Love CJ, Kodikara S, Masson BA, Liew JJM, et al. Faecal microbiota transplant ameliorates gut dysbiosis and cognitive deficits in Huntington's disease mice. *Brain Commun*. 2022;4(4):fcac205.
42. Gubert C, Kong G, Costello C, Adams CD, Masson BA, Qin W, et al. Dietary fibre confers therapeutic effects in a preclinical model of Huntington's disease. *Brain Behav Immun*. 2024;116:404-18.
43. Dhasmana S, Dhasmana A, Narula AS, Jaggi M, Yallapu MM, Chauhan SC. The panoramic view of amyotrophic lateral sclerosis: A fatal intricate neurological disorder. *Life Sci*. 2022;288:120156.
44. Wu S, Yi J, Zhang YG, Zhou J, Sun J. Leaky intestine and impaired microbiome in an amyotrophic lateral sclerosis mouse model. *Physiol Rep*. 2015;3(4).
45. Fang X, Wang X, Yang S, Meng F, Wang X, Wei H, et al. Evaluation of the microbial diversity in amyotrophic lateral sclerosis using high-throughput sequencing. *Front Microbiol*. 2016;7:1479.
46. Zhang S, Lv S, Li Y, Wei D, Zhou X, Niu X, et al. Prebiotics modulate the microbiota-gut-brain axis and ameliorate cognitive impairment in APP/PS1 mice. *Eur J Nutr*. 2023;62(7):2991-3007.
47. Labarre A, Guitard E, Tossing G, Forest A, Bareke E, Labrecque M, et al. Fatty acids derived from the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* HA-114 suppress age-dependent neurodegeneration. *Commun Biol*. 2022; 5(1):1340.
48. Paganoni S, Macklin EA, Hendrix S, Berry JD, Elliott MA, Maisei S, et al. Trial of sodium phenylbutyrate-taurursodiol for amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*. 2020;383(10):919-30.
49. Loh JS, Mak WQ, Tan LKS, Ng CX, Chan HH, Yeow SH, et al. Microbiota-gut-brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):37.