

# Comunicación bidireccional de la microbiota intestinal en el desarrollo del sistema nervioso central y en la enfermedad de Parkinson

Gómez Chavarín Margarita<sup>\*1,2</sup>, Morales Gómez María del Rocío<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Depto Fisiología, Facultad de Medicina, UNAM.

<sup>2</sup>Posgrado de Alta Especialidad, Facultad de Medicina, UNAM.

<sup>3</sup>Uroginecología Hospital Español de México y Hospital de la Mujer SSA.

\*Correspondencia: Margarita Gómez Chavarín, Instituto de Investigaciones Biomédicas. UNAM. Circuito Exterior Ciudad Universitaria, Edificio B Piso 2, Laboratorio B220, Ciudad de Universitaria, 04510, Ciudad de México, México. Email: margaritachavarin@gmail.com

## Resumen

La incidencia de factores ambientales puede perturbar la programación del neurodesarrollo, manifestando sus efectos dañinos en la estructura y función del cerebro. Debido a un proceso evolutivo los microorganismos intestinales guardan una relación simbiótica en los mamíferos; el intestino del recién nacido puede poblarse rápida y densamente por microorganismos que contribuyen al desarrollo de la barrera epitelial, homeostasis intestinal e inmunidad innata, esta microbiota tiene además efectos sobre la función y desarrollo de otros órganos. Durante el neurodesarrollo, el cerebro es sensible a las señales originadas por la microbiota gastrointestinal, se ha demostrado que las infecciones originadas por microorganismos en este periodo generan trastornos neurológicos como autismo y esquizofrenia. Estudios en roedores, muestran que la exposición a bifidobacterias infantis durante el neurodesarrollo ocasionan ansiedad y daño cognitivo. La enfermedad de Parkinson (EP) es una  $\alpha$ -sinucleopatía que afecta el eje tracto gastrointestinal-cerebro, por lo general se presentan cambios neurodegenerativos y síntomas gastrointestinales, preceden al deterioro neuronal en esta enfermedad, y en su inicio la microbiota representa la vía de entrada de factores internos que generan la desregulación del eje cerebro-tracto gastrointestinal, la asociación entre la disbiosis intestinal y la disfunción neurológica sugiere que la modificación de la microbiota intestinal, proporcionaría una opción terapéutica en la EP. La relación entre la microbiota gastrointestinal y las señales que modula el neurodesarrollo del cerebro y la hipótesis de que el proceso patológico de la EP se inicia y extiende del tracto gastrointestinal al cerebro, es el objetivo de esta revisión.

**Palabras clave:** neurodesarrollo, microbiota, enfermedad de Parkinson,  $\alpha$ -sinucleopatía.

Aceptado: 7 abril 2017

## Bidirectional communication of the intestinal microbiota in the development of the central nervous system and Parkinson's disease

---

### Abstract

The incidence of environmental factors during the period of greater vulnerability of development can disrupt the programming of neurodevelopment manifesting its harmful effects on the structure and function of the brain. By an evolutionary process the intestinal microorganisms keep a symbiotic relationship in the mammals, the intestine of the newborn can be populated quickly and densely by microorganisms that contributes to the development of the epithelial barrier, intestinal homeostasis and innate immunity, this microbiota also has effects on the function and development of other organs. During neurodevelopment, the brain is sensitive to signals originating from the intestinal microbiota and it has been shown that infections caused by microorganisms in this period generate neurological disorders such as autism and schizophrenia. Studies in rodents show that exposure to *Bifidobacterias infantis* during neurodevelopment causes anxiety and cognitive impairment.

Parkinson's disease (PD) is a  $\alpha$ -synucleopathy affecting the brain-gastrointestinal tract axis, generally neurodegenerative changes and gastrointestinal symptoms precede the neuronal deterioration in this disease, and in its onset the microbiota represents the pathway of internal factors that generate dysregulation of the gastrointestinal tract-brain axis, the association between intestinal dysbiosis and neurological dysfunction suggests that modification of the intestinal microbiota would provide a therapeutic option in PD.

The relationship between the gastrointestinal microbiota and the signals modulating brain development and the hypothesis that the pathological process of PD extends from the gastrointestinal tract to the brain is the aim of this review.

---

**Key words:** *neurodevelopment, microbiota, Parkinson's disease,  $\alpha$ -synucleopatía.*

## Origen de la colonización y contenido intestinal de microbiota

El intestino está habitado por 10<sup>13</sup>-10<sup>14</sup> microorganismos, los cuales son 10 veces más que el número de células humanas en nuestro cuerpo y contienen 100 veces más genes que nuestro propio genoma<sup>1,2</sup>. El número estimado de especies varía pero se acepta en general que el microbioma en adultos consta de más de 1000 especies y más de 7000 cepas. Es un ecosistema dominado por bacterias principalmente anaerobias estrictas, pero también incluye virus, protozoarios, arqueas y hongos.

El microbioma se define por dos filotipos de bacterias bacteroidetes y firmucutes con los filo proteobacterias, actinobacterias, fusobacterias y verrucomicoborios con relativamente baja abundancia. La colonización del intestino infantil se inicia al nacimiento como una marca materna<sup>3</sup>. El microbioma de los lactantes es sencillo con una alta variabilidad individual<sup>4</sup>. El número y diversidad de anaerobios estrictos se incrementa como resultado de la dieta y medio ambiente, al año de edad emerge un complejo microbioma parecido al del adulto.

A pesar de la existencia de gran variación individual en la microbiota entérica, parece que hay un equilibrio que confiere beneficios para la salud y la alteración de este ecosistema influye negativamente en el bienestar del individuo, aumentando la vulnerabilidad para diversas enfermedades<sup>5</sup>. Varios factores pueden alterar el microbioma como: infecciones, la dieta y el uso de antibióticos, pero como regla general, tiende a volver a la diversidad establecida desde la infancia una vez que ha disminuido el

factor que lo altera<sup>6</sup>; sin embargo, los factores dietéticos tienden a mantenerla más estable. Se ha demostrado que la microbiota de un individuo de edad avanzada, es distinta de la de un adulto joven<sup>7</sup> y que existen cambios relacionados con la edad en la composición y la diversidad del microbioma, lo cual se relaciona con efectos adversos para la salud en los ancianos, en particular el número de prebióticos bifidobacteria disminuyen con la edad<sup>8,9</sup>. Recién se le ha dado importancia al ingreso microbiano a través del parto vaginal o cesárea, pues se observó que la composición microbiana de los recién nacidos vaginalmente es semejante a la microbiota vaginal de la madre, con predominio de lactobacillus, prevotella o sneathia spp mientras en los nacimientos por cesárea la composición de la microbiota del neonato se altera y es más parecida a la piel de su madre con staphylococcus, corynebacterium y propionibacterium spp<sup>10</sup>.

Los adultos que han nacido por cesárea parecen tener una composición diferente en la población microbiana fecal<sup>11</sup>. Por lo tanto, se considera que el periodo perinatal, es una ventana de tiempo clave en el establecimiento de la microbioma inicial del niño. No sólo el modo nacimiento influye de manera importante en la composición microbiana, también se ha descrito la existencia de diferencias considerables en neonatos prematuros. Recientemente, se encontró que los principales géneros bacterianos en recién nacidos a término sanos son bifidobacterium y lactobacillus, con predominio de proteobacterias<sup>12</sup>. Además, la capacidad funcional de microbioma de cada recién nacido está intrínsecamente vinculada a sus necesidades. De hecho, los recién nacidos que son exclusivamente

amamantados muestran un enriquecimiento de las especies de Bifidobacterium, para utilizar los oligosacáridos de leche materna<sup>13</sup>. De tal manera, cada dieta induce una microbiota con predominancia de genes especializados hacia la digestión microbiana de esta. En los adultos cambios en la dieta tienden a cambiar de forma drástica la composición de la microbiota<sup>14</sup>.

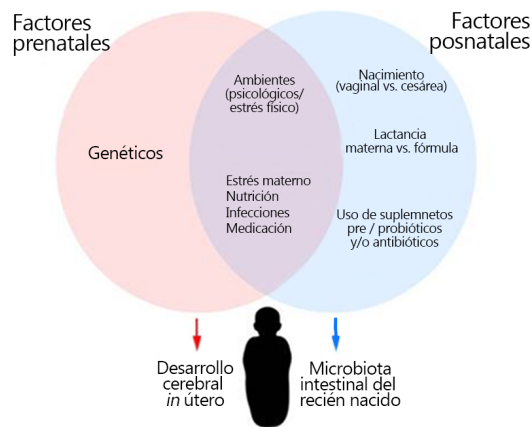


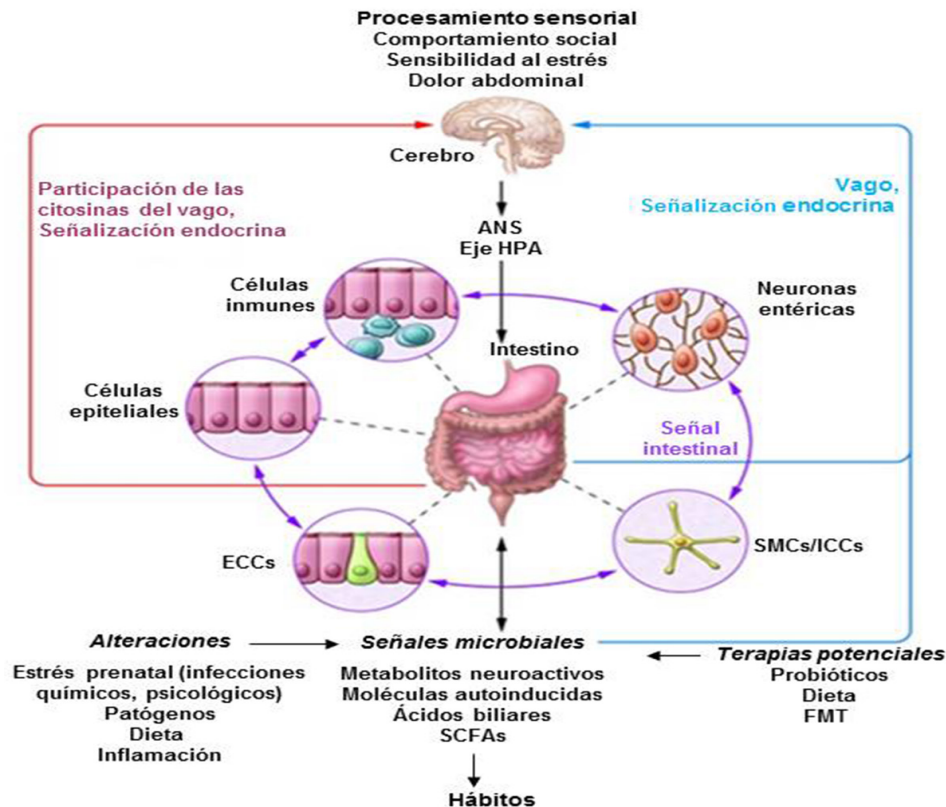
Figura 1. La microbiota intestinal materna pueden influir en el desarrollo cerebral in útero mediante metabolitos microbianos, metabolitos químicos derivados de fármacos y procesos inflamatorios. La microbiota del recién nacido está fuertemente influenciada por la microbiota materna vaginal o derivada de la piel (dependiendo del modo de parto), la lactancia materna y por factores nutricionales como el uso de pre-/probióticos y/o antibióticos.

### Eje microbiota intestinal-cerebro

La comunicación bidireccional entre el tracto gastrointestinal (GI) y cerebro, está presente en condiciones saludables y en enfermedades. La red neural que controla las funciones GI radica en el sistema nervio intrínseco y extrínseco

que forman una organización integradora jerárquica de cuatro niveles<sup>15</sup>. En el primer nivel se encuentra el sistema nervioso entérico (ENS, por sus siglas en inglés) representado por las neuronas mientéricas, el plexo submucoso y las células gliales entéricas<sup>16</sup>. Los reflejos, como son el complejo migratorio motor y el reflejo peristáltico, están bajo el control del ENS a través de las neuronas aferentes primarias intrínsecas (IPANs por sus siglas en inglés). Las IPANs, localizadas en los plexos mientérico y submucosa, proyectan dendritas que hacen sinapsis con neuronas motoras e interneuronas. Las neuronas motoras primarias son excitatorias entéricas y las interneuronas colinérgicas. Las neuronas que expresan péptido vaso activo intestinal (VIP) y/o óxido nítrico (NO) provocan la relajación del músculo liso, y las neuronas submucosas con VIP estimulan la secreción intestinal. Las neuronas entéricas dopaminérgica inhiben la motilidad intestinal y se distribuyen a lo largo del gradiente oroaboral dentro del tracto GI. Las neuronas dopaminérgicas representan el 14% y 20% de las neuronas entéricas del tracto GI superior, su proporción disminuye de 1 - 6% en la porción más baja del intestino delgado e intestino grueso<sup>17</sup>. El segundo nivel es el ganglio prevertebral que modula diversas respuestas reflejas viscerales periféricas<sup>18</sup>. El tercer nivel es el ANS dentro de la médula espinal [originado el sistema simpático (T5-L2) y el sistema parasimpático sacro (S2-S4)] y el tallo cerebral con el núcleo del tracto solitario (NTS) y el núcleo motor del nervio vago (NMNV), que recibe y da origen a las fibras aferentes y eferentes del nervio vago (NV), respectivamente. El NMNV influencia al tracto GI superior, donde las neuronas mientéricas colinérgicas median el efecto excitatorio vagal y las neuronas VIP/NO median los reflejos inhibitorias<sup>19</sup>.

El cuarto nivel incluye centros cerebrales superiores corticales y subcorticales, comprende los ganglios basales, núcleos específicos del encéfalo desde donde se controlan muchas funciones GI. Alteraciones en todos los niveles del control neural pueden afectar la modulación de las funciones GI incluyendo mecanismos reflejos entéricos locales y el control neuronal extrínseco.



*Figura 2.* Interacciones bidireccionales del eje microbiota intestinal/cerebro. Una red de células transductoras especializadas en la pared intestinal funciona como una interfaz entre la microbiota y el lumen. En respuesta a las demandas externas y corporales, el cerebro modula estas células especializadas dentro de esta red a través de las ramas del ANS (simpático y parasimpático/vagal eferentes) y el eje HPA. Esta modulación puede ser transitoria, en respuesta a perturbaciones transitorias, o de larga duración en respuesta a alteraciones cerebrales crónicas (ej. Enfermedad de Parkinson). La microbiota está en constante comunicación bidireccional con esta interfaz a través de múltiples vías de señalización microbiana, esta comunicación se modula en respuesta a perturbaciones de la microbiota o del cerebro. La salida integrada de la interfaz microbiano gastrointestinal-cerebro se transmite al cerebro a través de múltiples vías de señalización aferentes y endocrinas (metabolitos, citoquinas y moléculas de señalización microbiana) y neurocrinas (aferentes vágales y espinales).

Mientras que las alteraciones agudas en esta retroalimentación pueden resultar en cambios cerebrales funcionales transitorios (infecciones gastrointestinales), las alteraciones crónicas están asociadas con cambios cerebrales neuroplásticos. Las posibles terapias apuntan a normalizar la alteración de la señalización de la microbiota a la ENS y al sistema nervioso central. Abreviaturas por sus siglas en inglés: ANS=Sistema nervioso autónomo; HPA=Eje Hipotalamo-pituitaria-adrenal; ECCs=E.coli, Coliforms or Salmonella; SMCc/ICCs=Células del músculo liso/Células intersticiales de Cajal; SCFAs=Ácidos grasos de cadena cortas; FMT=trasplante microbiano fecal.

### La microbiota en el tracto gastrointestinal en la enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP), es un desorden neurodegenerativo caracterizado por la acumulación y agregación de la proteína  $\alpha$ -sinucleína ( $\alpha$ -sin) tanto en la sustancia negra (SN) del sistema nervioso central (CNS por sus siglas en inglés), como en otras estructuras nerviosas<sup>20,21</sup>. Los síntomas motores clásicos como bradicinesia, temblor al reposo, rigidez e inestabilidad postural resultado de la muerte neuronal por degeneración de las células dopaminérgicas de la SN. Pero también hay un amplio espectro de manifestaciones no motoras en los sistemas olfatorio, gastrointestinal, cardiovascular y urogenital<sup>22</sup>. Ha sido evidente que el eje gastrointestinal-cerebro se encuentra afectado en la EP a diferentes niveles del sistema nervioso autónomo (ANS por sus siglas en inglés) y ENS<sup>23-27</sup>. Recién, se ha reconocida que las conexiones del eje tracto gastrointestinal-cerebro están influenciadas por la microbiota intestinal<sup>28-31</sup>, y la desregulación de este eje en la EP genera la disfunción GI en el 80% de los pacientes, adicionalmente esta desregulación también contribuye a la patogénesis de la enfermedad, lo que soporta la hipótesis que el proceso patológico puede extenderse del intestino al cerebro<sup>23,26,32</sup>.

En los últimos años, se ha dado gran importancia a la investigación de la EP y su relación con la patología, patofisiología y síntomas intestinales. La disfunción GI en particular la constipación afecta a más del 80% de los pacientes con Parkinson y la constipación idiopática es uno de los factores de riesgo importantes en la enfermedad<sup>33,34</sup>. El tránsito intestinal lento y la constipación con la acumulación de la  $\alpha$ -sin y cambios neurodegenerativos en el sistema nervioso entérico se han asociado con esta enfermedad<sup>35</sup>, además de tener signos de inflamación local, estrés oxidativos, e incremento en la permeabilidad de la mucosas<sup>36,37</sup>, estos cambios suelen encontrarse en los estadios tempranos de la EP, algunas veces antes de que aparezcan los síntomas motores, lo que soporta la hipótesis de que los factores ambientales son relevantes en la patogénesis de la EP y que quizás actúan primero a nivel intestinal<sup>23,38,39,40</sup>. En este contexto, la propuesta en la vía patofisiológica al tener un estímulo viene la inflamación en la mucosa intestinal provocando la acumulación de la  $\alpha$ -syn en los nervios entéricos, después actúan como prion e induce la propagación de cambios neuropatológicos a través de las conexiones autonómicas con el CNS<sup>36,37,41</sup>. El intestino humano contiene de 1-2 kg de bacterias, 10 veces más de células microbiales que células humanas, estos microbios acarrean

aproximadamente entre 100 y 200 veces más proteínas codificadas genéticamente que el mismo genoma humano<sup>42</sup>. La microbiota tiene efectos sobre el sistema inmune y la absorción de nutrientes como vitaminas, medicamentos y compuestos tóxicos<sup>43-47</sup>. Se ha encontrado que cambios en la microbiota intestinal originan múltiples enfermedades, lo que incrementa la necesidad de entender la interacción funcional de la microbiota y los diferentes sistemas. Existe una intensa interacción bidireccional entre la microbiota GI y el CNS que influyen en actividad del cerebro, conducta, actividad y concentración de los receptores a neurotransmisores y factores neurotróficos<sup>48-51</sup>. Un estudio reciente mostro que los pacientes con Parkinson tienen un número reducido de bacterias Prevotellaceae que son sensibles a la dieta y degradadoras de las mucosas GI<sup>52</sup>, otros estudios reportan una asociación entre la abundancia de prevotellaceae y un menor desarrollo de la mucosa y una alta sensibilidad a experimentar colitis y enfermedades reumáticas<sup>53,54</sup>, una dieta rica en fibra, frutas y vegetales produce un alto contenido intestinal de Prevotellaceae, esto reduce el riesgo de desarrollar inflamación intestinal y alta producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC)<sup>55,56</sup>. También han demostrado en varios estudios reducción en la incidencia de diabetes tipo 1 y el deterioro en la función de la mucina<sup>57,58</sup>. Sin embargo, no se ha encontrado una relación directa entre bajos niveles de bifidobacterias y EP<sup>59</sup>. Un estudio demostró que la abundancia de bacterias enterobacterias se relaciona con la inestabilidad severa de la postura y dificultad de la marcha, esta familia de bacteria es relevante para los enfermos de Parkinson, pues se ha demostrado que su invasión en el colon por bacterias coliformes, aumenta la permeabilidad de la mucosa y la exposición a endotoxinas<sup>60</sup>.

### α-sinucleína a lo largo de eje cerebro-intestinal

Bajo condiciones fisiológicas, la α-sin es una proteína que se expresa en gran cantidad en el CNS e interviene en la regulación de la neurotransmisión. Las fibras insolubles fosforiladas de α-sin han sido implicadas en varios trastornos neurodegenerativos como la EP y la enfermedad de Alzheimer (ALS por su siglas en inglés)<sup>61</sup>. Las dos características patológicas de la EP son una pérdida de neuronas dopaminérgicas de la SN y la presencia de inclusiones citoplásmicas llamadas cuerpos de Lewy (LBs por sus siglas en inglés) con α-sin, así como de neuritas de Lewy (NLS) en las neuronas sobrevivientes. No obstante, estas inclusiones en la EP no se limitan al CNS, sino que también se encuentran en los tejidos periféricos y fluidos corporales<sup>62,63</sup>. La asociación de α-sin y EP se identificó genéticamente en 1997 por Polymeropoulos, *et al.*<sup>64</sup> quien demostró que la mutación A533T del gen SNCA que codifica para la α-sin en una familia con herencia autosómica. Estudios recientes muestran que polimorfismos de un solo nucleótido en el gen SNCA se relacionan con el riesgo de desarrollar EP esporádica. Los LBs se puede encontrar en regiones reguladoras autónomas, como el hipotálamo, sistema simpático (núcleo torácico y ganglios simpático), y el sistema parasimpático (sacro y vago), además se han encontrado en la médula suprarrenal, en el plexo neural, intestino y corazón<sup>26</sup>. Así, la disfunción GI y la disautonomía parecen ser mecanismos centrales mediados a través de los centros autónomos del tronco encefálico y/o mecanismos periféricos debidos a lesiones posganglionares.

Reportes recientes han demostrado que lesiones en el ENS se presentan en estadios

muy tempranos de la EP, aun antes de que el CNS se encuentre comprometido<sup>65-68</sup>. Esto permitió a Braak proponer la hipótesis de que la presencia de la  $\alpha$ -sin inicia la patología en el plexo submucoso del ENS y se propaga retrógradamente al CNS a través de los axones preganglionares vía el núcleo dorsomedial del vago (DMVN)<sup>69</sup>. A partir del DMVN es predecible la diseminación rostrocaudal a otras áreas del tallo cerebral incluyendo a la SN y al prosencéfalo y neocorteza<sup>70,71</sup>. Se ha sugerido que la patología de la EP puede propagarse de neurona a neurona de una manera similar a un prion<sup>72</sup>. De hecho, la propagación de la EP se basa en la observación de que los LBs se detectan en las neuronas trasplantadas en sujetos con EP<sup>73-75</sup>. La hipótesis del impacto dual de Hawkes, *et al*<sup>70</sup>, propone que la  $\alpha$ -sin se propaga al mesencéfalo a través de dos vías diferentes: 1. nasal, desde el bulbo olfatorio al lóbulo temporal; y 2. gástrica, a través del ENS, secundaria a la ingestión de la secreción nasal de la saliva. La enfermedad puede iniciarse en el ENS y después transportarse retrógradamente hacia el CNS o viceversa<sup>76</sup>. Sin embargo, hay reportes recientes que indican que la disfunción GI quizás resulta del daño en el CNS. Zheng, *et al*.<sup>77</sup>, utilizó un modelo animal de la EP mostraron que la inducción de lesiones en la SN con 6-OHDA provoca daño en la motilidad y vaciado gástrico que puede prevenirse por una vagotomía. También es posible en algunos casos que ocurra primero una neuropatía en el ENS mientras otras ocurren en el CNS, y que la  $\alpha$ -sin se mueva entre el ENS y el CNS, llegando la patología a ambos sistemas en diferentes momentos (o que alcancen el umbral de detección en diferentes momentos en el ENS y CNS)<sup>78</sup>. Existe un gradiente rostrocaudal de  $\alpha$ -sin, asociado histopatológicamente al tracto GI<sup>79,80</sup>.

La glándula submandibular y el esófago tienen alta incidencia de LBs, provoca disminución progresiva del estómago, al intestino delgado, colon y recto. Este gradiente coincide con la distribución de la inervación vagal del DMVN<sup>35</sup>. De igual forma el gradiente rostrocaudal del colon ascendente al recto, la distribución de la patología de Lewy ha demostrado tener implicaciones prácticas importantes, en la toma de biopsias para detectar la patología de Lewy en el intestino<sup>62</sup>. Es relevante, la presencia de  $\alpha$ -sin dentro del ENS no siempre tiene un correlato patológico, pues es un hallazgo normal en adultos de edad avanzada<sup>81</sup>.

Estos antecedentes, sugieren que la  $\alpha$ -sin juega un papel crucial en la neuroinflamación al potenciar la activación de la astrogliosis y microglia<sup>82-84</sup>. Estudios recientes han mostrado la presencia de disfunción de células entéricas gliales (EGCs por sus siglas en inglés) en el ENS de los pacientes con Parkinson<sup>85</sup> que representan en el tracto digestivo la contraparte de los astrocitos en el cerebro, probablemente participan en la inflamación del intestino y en la modulación de la integridad del epitelio que forma la barrera intestinal. Devos, *et al*.<sup>45</sup> encontraron en biopsias de colon de pacientes con EP, aumento en la concentración de citosinas pro inflamatorias y marcadores gliales, que se correlacionan con la duración de la enfermedad.

Las evidencias clínicas y neuropatológicas indican que los cambios neurodegenerativos se acompañan por síntomas GI que quizá preceden y son posteriores del daño al CNS<sup>76</sup>. Basados en estas observaciones se sugiere la hipótesis mecanística en la que se propone al intestino como la puerta de enlace con las enfermedades neurodegenerativas<sup>86</sup>.



Por consiguiente, el ENS parece jugar un papel fundamental en la fisiopatología de la EP y representa una vía de entrada para que factores ambientales inicien el proceso patológico.

Adicionalmente en las manifestaciones paralelas en las neuropatologías del ENS y el CNS, el ENS proporciona una vía más accesible para estudios de la función neural, histopatología y bioquímica en la EP<sup>87</sup>, por lo tanto puede considerarse no sólo como "el segundo cerebro", sino también como una ventana o vía de acceso hacia "el primer cerebro"<sup>167</sup>.

### Síntomas no motores en la EP

Los síntomas no motores de la EP como dolor GI y sus alteraciones, se han relacionado con el eje tracto gastrointestinal-cerebro e incluyen constipación, malnutrición, problemas dentales, disfagia, retraso del vaciamiento gástrico, dificultades de defecación, infección por *helicobacter pylori* y crecimiento excesivo bacteriano en el intestino delgado. Una de las alteraciones más frecuente es la constipación, y puede ser un síntoma prodrómico de la EP de 20 años que afecta entre un 20 y 29% de la población con esta enfermedad<sup>87</sup>.

La acumulación de LBs en los plexos mientéricos y submucosos del ENS se ha descrito en los pacientes parkinsonianos de igual forma en su inicio se ha propuesto como responsable de las disfunciones observadas en estos pacientes<sup>88,89</sup>. Sin embargo, a pesar de la presencia de agregados de  $\alpha$ -sin en el tracto GI, no se ha demostrado la pérdida neuronal en el ENS en los pacientes con EP<sup>41,90,91</sup>.

El tracto GI (desde el estómago al colon descendente), esta densamente inervado por fibras dorsomediales del vago, y representa una

de las principales vías de conexión entre el sistema nervioso central y el periférico. En modelos experimentales con ratas, se ha demostrado la existencia de un transporte directo de la  $\alpha$ -sin del intestino al cerebro vía el nervio vago<sup>92</sup>.

En cuanto al ENS, la presencia de LBs en el DMVN durante los estadios tempranos de la EP también se ha descrito y podrían explicar la disfunción GI<sup>35,93,94</sup>. Aunque, Zhen, *et al*; encontraron que la insuficiente dopamina de la SN induce alteraciones en la motilidad gástrica, asociada con la sobreexpresión de receptores dopaminérgicos D2 en el estómago.

Estos cambios pueden prevenirse por una vagotomía, lo que implica una importante participación en la comunicación entre DMVN, cerebro y intestino<sup>77</sup>. Otros cambios relevantes descritos pueden explicar la sintomatología del tracto GI en la EP es el aumento en la permeabilidad intestinal y de la concentración de citoquinas que favorecen la inflamación colónica y desregulación glial en las ENS<sup>37,95</sup>.

El incremento en la permeabilidad intestinal se ha demostrado en un modelo de la EP en ratón<sup>96</sup>. Además, ahora se demostró que la composición de la microbiota intestinal es diferente en los pacientes con EP y los sujetos sanos<sup>53,97</sup>. Cassani, *et al*. en 2015, analizaron biopsias gástricas y demostraron un incremento en la concentración de la microbiota GI y urinaria en pacientes con estadios iniciales de Parkinson<sup>98</sup>, por lo tanto, la combinación de un microbioma alterado y el aumento en la permeabilidad GI, incrementan la posibilidad de que la translocación de bacterias o de sus componentes/productos, sean relevantes en la patogénesis de la EP.

### Dolor en la enfermedad de Parkinson

En su reporte original sobre la EP, James Parkinson describe el dolor como el primer signo de la enfermedad. La incidencia de dolor en los pacientes con Parkinson puede ser entre el 40 y 85%, el mecanismo fisiológico que genera el dolor intenso no está bien claro<sup>99</sup>. No obstante, varias evidencias sugieren que la SN participa en la inhibición nociceptiva, a través de la vía dopaminérgica que activa neuronas de la médula espinal<sup>100</sup>, sugiriendo que la pérdida de estas neuronas quizá reduce el umbral nociceptivo. Además, estudios preclínicos y clínicos indican que los ganglios basales están interconectados con varias áreas del cerebro relacionadas con el dolor, sugiriendo que las alteraciones en la circuitería de los ganglios basales en la EP pueden cambiar la sensibilidad al dolor. Un alto porcentaje de pacientes con Parkinson reportan dolor nociceptivo<sup>101</sup>. El dolor músculo esquelético ocurre entre el 47 y 70% de los pacientes, se considera una consecuencia secundaria de los síntomas motores<sup>102</sup>, mientras el dolor visceral se define como un dolor originado en los órganos internos como resultado de la activación de nociceptores localizados en los órganos torácicos y pélvicos; la constipación es la primer fuente de molestias, sin embargo no es claro cómo se origina, y el dolor neuropático se asocia con lesiones en el CNS y/o sistema nervioso periférico (PNS por sus siglas en inglés), y por lo general no son secundarios de los desórdenes motores<sup>103</sup>. El dolor directamente relacionado a la EP (dolor central parkinsoniano) es raro (4 a 10%)<sup>101</sup> y se describe como ardor, calambres, dolor, entumecimiento, hormigueo, vibración o sensaciones punzantes<sup>104</sup>.

### Participación de la microbiota en el dolor

Entre el 40 y 85% de los pacientes con EP experimentan dolor<sup>99</sup>, el mecanismo que subyace al síndrome del dolor no está bien entendido, pero se ha propuesto que en el dolor visceral participa la microbiota intestinal, su manipulación se ha asociado a varios tipos de dolor: visceral<sup>104-106</sup>, inflamatorio<sup>107</sup>, migraña<sup>108</sup> así como dolor autoinmune relacionado con la artritis reumatoide<sup>109</sup>.

Algunos estudios han mostrado que las enfermedades e infecciones GI se asocian con el dolor torácico, dolor de cabeza<sup>110</sup> y migraña<sup>108</sup>, indicando una estrecha relación entre la microbiota y el dolor, que puede ser más allá del dolor intestinal. El sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SIBO, por sus siglas en inglés) y la infección por *helicobacter pylori* se asocia con el dolor intestinal y daño en el intestino delgado, la mucosa gástrica por la adhesión bacteriana y producción de enterotoxinas<sup>111</sup>. Estos productos pueden actuar de manera local sobre los nervios entéricos y potencialmente viajar vía humoral o vía vagal e interactuar con mecanismos centrales para inducir el dolor<sup>112</sup>. En esta vía de señalización está implicada la migración de células inmunes que estimulan el intestino a nivel distal, difusión sistémica de productos microbiales o metabolitos; o la translocación bacteriana por el daño en la integridad de la barrera intestinal<sup>113</sup>. Las vías de comunicación a lo largo del eje cerebro-intestino son muy complejas, involucran las señales neuroquímicas, el nervio vago, citoquinas proinflamatorias y el metabolismo del triptófano<sup>114</sup>. También las bacterias intestinales producen neurotransmisores e induce la liberación de AGCCs<sup>115</sup>.

Numerosos mediadores se han implicado en los procesos y las vías de la sensación del dolor en la EP entre los cuales se encuentran las bacterias y sus productos, las neuronas nociceptivas sensoriales primarias, capaces también de modular la inflamación.

### Desórdenes psiquiátricos y microbiota GI

Varios trastornos del estado anímico se han implicado en la EP, una serie de estudios preclínicos y clínicos demostraron relación entre ansiedad conductas depresivas, y la microbiota<sup>116-118</sup>. Es interesante saber sobre los roedores libres de gérmenes pues muestran aumento en conductas parecidas a la ansiedad, confirmando que esta conducta está influenciada por la microbiota<sup>119</sup>, al ser tratados con un cóctel de antimicrobianos reducen conductas parecidas a la ansiedad, los rasgos de conductas de ansiedad son transmisibles después de transferir la microbiota entre cepas de diferentes roedores<sup>119</sup>, por lo tanto la infección del tracto GI de ratones promueve el fenotipo ansioso<sup>120,121</sup>, mientras que el potencial ansiolítico de ciertas cepas probióticas ofrece apoyo a este concepto<sup>122</sup>. Bravo, *et al.*<sup>123</sup>, demostraron que el tratamiento con *Lactobacillus rhamnosus* altera la expresión del receptor de GABA en varias áreas del cerebro y disminuye los niveles de corticosterona circulante inducida por estrés y comportamientos como ansiedad y depresión. Estos efectos no estuvieron presentes en los animales con vagotomía, sugiriendo al nervio vago como una vía de comunicación crítica entre neuronas centrales y la microbiota intestinal<sup>124</sup>. Bercik, *et al.* han demostrado que la ansiedad inducida por *Trichuris muris* no se previene con la vagotomía, lo cual sugiere que estos efectos pueden ser mediados por otros mecanismos en los que participa el sistema inmunológico<sup>125</sup>.

En algunos modelos animales de depresión la microbiota se encuentra alterada<sup>125,126</sup>. La administración de probióticos *Bifidobacterium infantis* ha sido asociada con la disminución de la respuesta inmune proinflamatoria y el aumento del triptófano, el precursor de la serotonina en roedores, esto sugiere que este probiótico puede poseer propiedades antidepresivas<sup>127</sup>. Es interesante como en voluntarios sanos, la combinación de los probióticos *Lactobacillus helveticus* y *Bifidobacterium longum* alivia el estrés y disminuye la depresión<sup>86</sup>. La evidencia clínica sugiere, que el uso de agentes antibacterianos como la minociclina (una tetraciclina de amplio espectro) podría modular la depresión<sup>128,129</sup>, aunque el mecanismo de acción antidepresiva no se relaciona con la neuroprotección, la supresión de la activación de la microglia o con una acción anti-inflamatoria. Es probable que, la manipulación de la microbiota podría aliviar los trastornos del estado de ánimo en la EP.

### Conclusiones

Se ha propuesto que en el desarrollo fetal, durante la sinaptogénesis del estriado, la microbiota intestinal interfiere con el desarrollo normal del cerebro y la conducta al modular proteínas asociadas a la formación de sinapsis (sinaptofisina y PSD-95), lo que altera la transmisión sináptica ocasionando déficit del control motor en la edad adulta, por lo tanto parece que la presencia de la microbiota intestinal en el periodo perinatal es crítico en la programación del neurodesarrollo. Por ejemplo durante el desarrollo posnatal la liberación de serotonina producida por la microbiota del colon aumenta después del tratamiento con antibióticos, aunque es probable que esta liberación se encuentre regulada con precisión.

No podemos dejar de considerar, que algunas sustancias neurotóxicas pueden producirse y liberarse por la microbiota GI (ej. clostridium botulinum y clostridium tetani) y afectar el adecuado desarrollo de la sinaptogénesis al evitar la fusión de las vesículas sinápticas a la membrana neuronal. Aunque los mecanismos antes mencionados podrían explicar cómo la microbiota GI modula el desarrollo de funciones del cerebro, no explican los cambios que se dan en regiones específicas. Durante el desarrollo fetal, la colonización de la microbiota intestinal parece integrarse a la programación del desarrollo cerebral, existe la posibilidad que los metabolitos del microbioma GI materna también ejerzan una influencia durante del desarrollo del cerebro en la embriogénesis, puede modificar la expresión de genes o formar parte de los mecanismos en los que pacientes de edad adulta tengan alteradas las funciones cerebrales y presenten enfermedades. Asimismo, quizás que en la edad adulta existan mecanismos que modulen funciones centrales, a través de la comunicación entre el nervio vago y el cerebro, y de este modo los neurotransmisores sintetizados por la microbiota GI (serotonina, melatonina, GABA, histamina y acetilcolina); viajen retrógradamente y tengan efectos en el cerebro. Los avances en esta área, nos permitirán esclarecer con detalle la influencia del microbioma humano, y sus funciones durante la programación del neurodesarrollo, en la edad adulta o en la salud o la enfermedad. La creciente evidencia que sugiere que la alteración de la microbiota intestinal en la EP, puede desempeñar un papel importante en la manifestación de algunos de los síntomas no motores, se requiere de futuros estudios en enfermos con Parkinson para poder incorporar el concepto de señalización intestino-cerebro por la microbiota.

Existe la posibilidad de manipular la microbiota en el tracto GI puede tener un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes con Parkinson, si reduce los síntomas no motores, como dolor, depresión y estreñimiento, y potencialmente podría frenar los síntomas motores clásicos. Un estudio reciente demostró un alta densidad de enterobacteriaceae en la microbiota se asocia con severa alteración en la inestabilidad y marcha postural en pacientes con EP, estos datos están respaldados por análisis bioquímicos en modelos animales que demuestran que las ratas "libre de gérmenes" tienen menor tasa de recambio dopaminérgico en el estriado que los controles, lo que sugiere que la colonización microbiana puede alterar vías de señalización de circuitos neuronales importantes en la regulación del comportamiento motor en la enfermedad de Parkinson. Los tratamientos utilizados ahora se dirigen hacia los síntomas motores de la EP; sin conocer la historia natural de la enfermedad, por lo que existe la necesidad urgente de modificar, las terapias neuroprotectoras y trasplantes de células han mostrado efectos positivos, si se aplican en etapas tempranas de la enfermedad. Es necesario encontrar biomarcadores que faciliten el diagnóstico temprano de la enfermedad de Parkinson y en consecuencia permitan un tratamiento efectivo.

Si se investiga a poblaciones en riesgo, la combinación de síntomas no motores en etapas pre-motora y biomarcadores de alto riesgo para desarrollar EP, deben no sólo centrarse en los estudios de anosmia, trastornos del sueño y depresión en fase prodrómica de la enfermedad, deben incorporar evaluación y análisis del microbioma del tracto GI, como biomarcador temprano del desarrollo y progresión de esta enfermedad.

## Referencias

1. Burokas A, Moloney RD, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota regulation of the mammalian gut-brain axis. *Adv Appl Microbiol* 2015; 91:1-62.
2. Dinan TG, Stilling RM, Stanton C, Cryan JF. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior. *J Psychiatr Res* 2015; 63:1-9.
3. Collado MC, Cernada M, Bauerl C. Microbial ecology and host-microbiota interactions during early life stages. *Gut Microbes* 2012; 3:352-65.
4. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol* 2014; 5:494.
5. Sankar SA, Lagier JC, Pontarotti P, *et al.* The human gut microbiome, a taxonomic conundrum. *Syst Appl Microbiol* 2015; 38:276-86.
6. Blaser MJ. The microbiome revolution. *J Clin Invest* 2014;124:4162-5.
7. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, *et al.* Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108 Suppl 1:4586-91.
8. Zapata HJ, Quagliarello VJ. The microbiota and microbiome in aging: potential implications in health and age related diseases. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63:776-81.
9. Prenderville JA, Kennedy PJ, Dinan TG, Cryan JF. Adding fuel to the fire: the impact of stress on the ageing brain. *Trends Neurosci* 2015; 38:13-25.
10. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:11971-5.
11. Goedert JJ, Hua X, Yu G, Shi J. Diversity and composition of the adult fecal microbiome associated with history of cesarean birth or appendectomy: analysis of the American Gut Project. *E Bio Med* 2014;1:167-72.
12. Barrett E, Kerr C, Murphy K, *et al.* The individual-specific and diverse nature of the preterm infant microbiota. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98:F334-40.
13. Costello EK, Stagaman K, Dethlefsen L, *et al.* The application of ecological theory toward an understanding of the human microbiome. *Science* 2012;336:1255-62.
14. David LA, Maurice CF, Carmody RN, *et al.* Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505:559-63.
15. Aziz Q, Thompson DG. Brain-gut axis in health and disease. *Gastroenterology* 1998; 114: 559-78.
16. Schemann M, Neunlist M. The human enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16 Suppl 1:55-59.
17. Anlauf M, Schäfer MK, Eiden L, Weihe E. Chemical coding of the human gastrointestinal nervous system: cholinergic, VIPergic, and catecholaminergic phenotypes. *J Comp Neurol* 2003; 459:90-111.
18. Szurszewski JH. Physiology of mammalian prevertebral ganglia. *Annu Rev Physiol* 1981; 43:53-68 .
19. Chang HY, Mashimo H, Goyal RK. Musings on the wanderer: what's new in our understanding of vago-vagal reflex? IV. Current concepts of vagal efferent projections to the gut. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003 284:G357-66.
20. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
21. Dickson DW, Fujishiro H, Orr C, Delle Donne A, Josephs KA, Frigerio R, Burnett M, Parisi JE, Klos KJ, Ahlskog JE. Neuropathology of non-motor features of Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15 Suppl 3: S1-S5

22. Cersosimo MG, Raina GB, Pecci C, Pellene A, Calandra CR, Gutiérrez C, Micheli FE, Benarroch EE. Gastrointestinal manifestations in Parkinson's disease: prevalence and occurrence before motor symptoms. *J Neurol* 2013;260:1332-8.
23. Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 2006;396: 67-72.
24. Bloch A, Probst A, Bissig H, Adams H, Tolnay M. Alpha-synuclein pathology of the spinal and peripheral autonomic nervous system in neurologically unimpaired elderly subjects. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2006;32:284-95.
25. Cersosimo MG, Benarroch EE. Autonomic involvement in Parkinson's disease: pathology, pathophysiology, clinical features and possible peripheral biomarkers. *J Neurol Sci* 2012;313:57-63.
26. Lebouvier T, Chaumette T, Paillusson S, Duyckaerts C, Bruley des Varannes S, Neunlist M, *et al.* The second brain and Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2009;30:735-41.
27. Cersosimo MG, Benarroch EE. Neural control of the gastrointestinal tract: implications for Parkinson disease. *Mov Disord* 2008; 23:1065-75.
28. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6: 306-14.
29. Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol* 2011; 2:94.
30. Borre YE, Moloney RD, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. The impact of microbiota on brain and behavior: mechanisms & therapeutic potential. *Adv Exp Med Biol* 2014; 817: 373-403.
31. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest* 2015;125:926-38.
32. Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:10-5.
33. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, & Schrag A. Meta-analysis of early non-motor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol* 2012; 72:893-901.
34. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008; 15 Suppl 1, 14-20.
35. Cersosimo MG, & Benarroch EE. Pathological correlates of gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2012; 46:559-64.
36. Forsyth CB, Shannon KM, Kordower JH, Voigt RM, Shaikh M, Jaglin JA, Estes JD, *et al.* Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. *PLoS One* 2011; 6:e28032.
37. Devos D, Lebouvier T, Lardeux B, Biraud M, Rouaud T, Pouclet H, Coron E, Bruley des Varannes S, Naveilhan P, Nguyen JM, Neunlist M, & Derkinderen P. Colonic inflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2013 ;50:42-8.
38. Shannon KM, Keshavarzian A, Dodiya HB, Jakate S, & Kordower JH. Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson's disease? Evidence from 3 cases. *Mov Disord* 2012; 27:716-9.
39. Kiebertz K, Wunderle KB. Parkinson's disease: Evidence for environmental risk factors. *Mov Disord* 2013; 28:8-13.
40. Savica R, Carlin JM, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, *et al.* Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: a case-control study. *Neurol* 2009; 73:1752-58.
41. Lema Tome CM, Tyson T, Rey NL, Grathwohl S, Britschgi M, Brundin P. Inflammation and alpha-synuclein's prion-like behavior in Parkinson's disease—is there a link?. *Mol Neurobiol* 2013;47:561-74.
42. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, *et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464:59-65.
43. Li M, Wang B, Zhang M, Rantalainen M, Wang S, Zhou H, Zhang Y, Shen J, *et al.* Symbiotic gut microbes modulate human metabolic phenotypes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105: 2117-22.

44. Sommer F, Backhed F. The gut microbiota—masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* 2013;11:227-38.
45. Abt MC, Artis D. The intestinal microbiota in health and disease: The influence of microbial products on immune cell homeostasis. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25:496-502.
46. Goldsmith JR, Sartor RB. The role of diet on intestinal microbiota metabolism: Downstream impacts on host immune function and health, and therapeutic implications. *J Gastroenterol* 2014;49:785-98.
47. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, Pettersson S. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science* 2012;336:1262-67.
48. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13:701-12.
49. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B, Guyonnet D, Legrain-Raspaud S, *et al.* Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterol* 2013; 14:1394–1401.e4.
50. Forsythe P, Kunze WA. Voices from within: Gut microbes and the CNS. *Cell Mol Life Sci* 2013; 70:55-69.
51. Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, Deng Y, *et al.* The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterol* 2011; 141:599-609, 609.e1-3.
52. Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E, Haapaniemi E, *et al.* Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord* 2015; 30:350-8.
53. Jakobsson HE, Rodriguez-Pineiro AM, Schutte A, Ermund A, Boysen P, *et al.* The composition of the gut microbiota shapes the colon mucus barrier. *EMBO Rep* 2015; 16:164-77.
54. Scher JU, Sczeansk A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, Rostron T, Cerundolo V, Pamer EG, Abramson SB, Huttenhower C, Littman DR. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife* 2013; 2:e01202.
55. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:563-73.
56. Jeffery IB, O'Toole PW. Diet-microbiota interactions and their implications for healthy living. *Nutrients* 2013; 5:234-52.
57. Brown CT, Davis-Richardson AG, Giongo A, Gano KA, Crabb DB, Mukherjee N, Casella G, *et al.* Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *PLoS One* 2011; 6:e25792.
58. Mejia-Leon ME, Petrosino JF, Ajami NJ, Dominguez-Bello MG, de la Barca AM. Fecal microbiota imbalance in Mexican children with type 1 diabetes. *Sci Re* 2014; 4:3814.
59. Derkinderen P, Shannon KM, Brundin P. Gut feelings about smoking and coffee in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; 2:976-9.
60. Böttner M, Zorenkov D, Hellwig I, Barrenschee M, Harde J, Fricke T, Deuschl G, *et al.* Expression pattern and localization of alpha-synuclein in the human enteric nervous system. *Neurobiol Dis* 2012; 48:474-80.
61. Malek N, Swallow D, Grosset KA, Anichtchik O, Spillantini M, Grosset DG. Alpha-synuclein in peripheral tissues and body fluids as a biomarker for Parkinson's disease - a systematic review. *Acta Neurol Scand* 2014; 130:59-72.
62. Kim HJ. Alpha-synuclein expression in patients with Parkinson's disease: a clinician's perspective. *Exp Neurobiol* 2013; 22:77-83.
63. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, *et al.* Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997; 276(5321):2045-7.
64. Miceli G, Tosi P, Marcheselli S, Cavallini A. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2003; 24 Suppl 1: S32-4.

65. Paillusson S, Clairembault T, Biraud M, Neunlist M, Derkinderen P. Activity-dependent secretion of alpha-synuclein by enteric neurons. *J Neurochem* 2013; 125:512-7.
66. Lebouvier T, Neunlist M, Bruley des Varannes S, Coron E, Drouard A, N'Guyen JM, Chaumette T, Tasselli M, Paillusson S, Flamand M, Galmiche JP, Damier P, Derkinderen P. Colonic biopsies to assess the neuropathology of Parkinson's disease and its relationship with symptoms. *PLoS One* 2010; 5:e12728.
67. Grathwohl SA, Steiner JA, Britschgi M, Brundin P. Mind the gut: secretion of alpha-synuclein by enteric neurons. *J Neurochem* 2013;125:487-90.
68. Del Tredici K, Rüb U, De Vos RA, Bohl JR, Braak H. Where does Parkinson disease pathology begin in the brain? *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61:413-26.
69. Braak H, Rüb U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm* 2003; 110: 517-36
70. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2007; 33:599-614.
71. Reichmann H. View point: etiology in Parkinson's disease. Dual hit or spreading intoxication. *J Neurol Sci* 2011; 310:9-11.
72. Olanow CW, Brundin P. Parkinson's disease and alpha synuclein: is Parkinson's disease a prion-like disorder? *Mov Disord* 2013;28:31-40.
73. Li JY, Englund E, Holton JL, Soulet D, Hagell P, Lees AJ, Lashley T, Quinn NP, Rehnrcrona S, Björklund A, Widner H, Revesz T, Lindvall O, Brundin P. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nat Med* 2008;14:501-3.
74. Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, Freeman TB, Olanow CW. Lewy body-like pathology in long term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nat Med* 2008; 14: 504-506.
75. Natale G, Pasquali L, Paparelli A, Fornai F. Parallel manifestations of neuropathologies in the enteric and central nervous systems. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23:1056-65.
76. Zheng LF, Song J, Fan RF, Chen CL, Ren QZ, Zhang XL, Feng XY, Zhang Y, Li LS, Zhu JX. The role of the vagal pathway and gastric dopamine in the gastroparesis of rats after a 6-hydroxydopamine microinjection in the substantia nigra. *Acta Physiol Oxf* 2014;211:434-46.
77. Visanji NP, Marras C, Hazrati LN, Liu LW, Lang AE. Alimentary, my dear Watson? The challenges of enteric alpha-synuclein as a Parkinson's disease biomarker. *Mov Disord* 2014;29: 444-50.
78. Beach TG, Adler CH, Sue LI, Vedders L, Lue L, White III CL, Akiyama H, Caviness JN, Shill HA, Sabbagh MN, Walker DG. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 2010;119:689-702.
79. Wakabayashi K, Takahashi H, Takeda S, Ohama E, Ikuta F. Parkinson's disease: the presence of Lewy bodies in Auerbach's and Meissner's plexuses. *Acta Neuropathol* 1988 76:217-221.
80. Pouclet H, Lebouvier T, Coron E, Des Varannes SB, Neunlist M, Derkinderen P. A comparison between colonic submucosa and mucosa to detect Lewy pathology in Parkinson's disease. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:e202-e205.
81. Hansen C, Li JY. Beyond alpha-synuclein transfer: pathology propagation in Parkinson's disease. *Trends Mol Med* 2012; 18:248-55.
82. Gao HM, Zhang F, Zhou H, Kam W, Wilson B, Hong JS. Neuroinflammation and alpha-synuclein dysfunction potentiate each other, driving chronic progression of neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease. *Environ Health Perspect* 2011;119: 807-14.
83. Sanchez-Guajardo V, Tentillier N, Romero-Ramos M. The relation between alpha-synuclein and microglia in Parkinson's disease: Recent developments. *Neuroscience* 2015; 302: 47-58.



84. Clairembault T, Leclair-Visonneau L, Neunlist M, Derkinderen P. Enteric glial cells: new players in Parkinson's disease?. *Mov Disord* 2015; 30:494-8.
85. Natale G, Pasquali L, Ruggieri S, Paparelli A, Fornai F. Parkinson's disease and the gut: a well-known clinical association in need of an effective cure and explanation. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20:741-9.
86. Fasano, N.P. Visanji, L.W. Liu, A.E. Lang, R.F. Pfeiffer. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease, *Lancet Neurol* 2015; 14:625-39.
87. Abbott RD, Petrovitch H, White LR, Masaki RK, Tanner CM, Curb JD, Grandinetti A, Blanchette PL, Popper JS, Ross GW. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurol* 2001; 5:456-62.
88. Annerino DM, Arshad S, Taylor GM, Adler CH, Beach TG, Greene JG. Parkinson's disease is not associated with gastrointestinal myenteric ganglion neuron loss. *Acta Neuropathol* 2012; 124:665-80.
89. Corbille AG, Coron E, Neunlist M, Derkinderen P, Lebouvier T. Appraisal of the dopaminergic and noradrenergic innervation of the submucosal plexus in PD. *J Parkinson's Dis* 2014; 4:571-6.
90. Wakabayashi K, Takahashi H, Takeda S, Ohama E, Ikuta F. Lewy bodies in the enteric nervous system in Parkinson's disease. *Arch Histol Cytol*; 1989;52 Suppl,191-4.
91. Holmqvist S, Chutna O, Bousset L, Aldrin-Kirk P, Li W, Bjorklund T, Wang ZY, Roybon L, Melki R, Li JY. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathol* 2014; 128:805-20.
92. Greene JG. Causes and consequences of degeneration of the dorsal motor nucleus of the vagus nerve in Parkinson's disease. *Antioxid Redox Signal* 2014; 21:649-67.
93. Del Tredici K, W.H. Jost, Gastrointestinal dysfunction in idiopathic Parkinson's disease *Der Nervenarzt* 2012; 83:1282-91.
94. Clairembault T, Kamphuis W, Leclair-Visonneau L, Rolli-Derkinderen M, Coron E, Neunlist M, Hol EM, Derkinderen P. Enteric GFAP expression and phosphorylation in Parkinson's disease. *J Neurochem* 2014; 130:805-15.
95. Kelly LP, Carvey PM, Keshavarzian A, Shannon KM, Shaikh M, Bakay RA, Kordower JH. Progression of intestinal permeability changes and alphasynuclein expression in a mouse model of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; 29:999-1009.
96. Keshavarzian, S.J. Green, P.A. Engen, R.M. Voigt, A. Naqib, C.B. Forsyth, E. Mutlu, K.M. Shannon. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30:1351-60.
97. Cassan Ei, Barichella M, Canello R, Cavanna F, Iorio L, Cereda E, Bolliri C, *et al.* Increased urinary indoxyl sulfate indican: new insights into gut dysbiosis in Parkinson's disease. *Park Relat Disord* 2015; 21:389-93.
98. Fil R, Cano-de-la-Cuerda E, Munoz-Hellin L, Vela M, Ramiro-Gonzalez C, Fernandez-de-Las-Penas. Pain in Parkinson disease: a review of the literature. *Park Relat Disord* 2013; 19:285-94.
99. Baumeister AA, Anticich TG, Hawkins MF, Liter JC, Thibodeaux HF, Guillory EC. Evidence that the substantia nigra is a component of the endogenous pain suppression system in the rat. *Brain Res* 1988; 447:116-21.
100. Wasner G, Deuschl G. Pains in Parkinson disease many-syndromes under one umbrella. *Nat Rev Neurol* 2012; 8:284-94.
101. Kim YE, Jeon BS. Musculoskeletal problems in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2013; 120:537-42.
102. Snider SR, Fahn S, Isgreen WP, Cote LJ. Primary sensory symptoms in parkinsonism. *Neurol* 1976; 26:423-9.
103. Aguilera M, Cerda-Cuellar M, Martinez V. Antibiotic-induced dysbiosis alters host-bacterial interactions and leads to colonic sensory and motor changes in mice. *Gut Microbes* 2015;6(1):10-23.
104. O'Mahony SM, Felice VD, Nally K, Savignac HM, *et al.* Disturbance of the gut microbiota in early-life selectively affects visceral pain in adulthood without impacting cognitive or anxiety-related behaviors in male rats. *Neuroscience* 2014; 277:885-901.

105. Theodorou V, Ait Belgnaoui A, Agostini S, Eutamene H. Effect of commensals and probiotics on visceral sensitivity and pain in irritable bowel syndrome. *Gut Microbes* 2014; 5:430-6.
106. Amaral FA, Sachs D, Costa VV, Fagundes CT, Cisalpino D, Cunha TM, *et al.* Commensal microbiota is fundamental for the development of inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105:2193-7.
107. Van Hemert S, Breedveld AC, Rovers JM, Vermeiden JP, Witteman BJ, Smits MG, de Roos NM. Migraine associated with gastrointestinal disorders: review of the literature and clinical implications. *Front Neurol* 2014; 5:241.
108. McLean MH, Dieguez D Jr, Miller LM, Young HA. Does the microbiota play a role in the pathogenesis of autoimmune diseases? *Gut* 64 2015; 332-41.
109. Smilowicz An osteopathic approach to gastrointestinal disease: somatic clues for diagnosis and clinical challenges associated with *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *J Am Osteopath Assoc* 2013; 113(5):404-16.
110. Sachdev AH, Pimentel M. Gastrointestinal bacterial overgrowth: pathogenesis and clinical significance. *Ther Adv Chronic Dis* 2013; 4:223-31.
111. Kountouras J, Zavos C, Polyzos SA, Deretzi G, Vardaka E, Giartzia-Taxidou E, *et al.* *Helicobacter pylori* infection and Parkinson's disease: apoptosis as an underlying common contributor. *Eur J Neurol* 2012; 19:56.
112. Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav Immun* 2014 38:1-12.
113. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res* 2015; 277:32-48.
114. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2014; 146:1500-12.
115. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol. Psychiatry* 2013; 18:666-73.
116. Heijtz RD, Wang S, Anuar F, Qian Y, Bjorkholm B, Samuelsson A, Hibberd ML, Forssberg F, Pettersson S. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108:3047-52.
117. Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 23:255-64.
118. Crumeyrolle-Arias V, Jaglind V, Bruneaud A, Vancassel S, *et al.* Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats. *Psychoneuroendocrinol* 2014; 42:207-17.
119. Lyte M, Li W, Opitz N, Gaykema R, Goehler LE. Induction of anxiety-like behavior in mice during the initial stages of infection with the agent of murine colonic hyperplasia *Citrobacter rodentium*. *Physiol Behav* 2006 89:350-7.
120. Lyte M, Varcoe JJ, Bailey MT. Anxiogenic effect of subclinical bacterial infection in mice in the absence of overt immune activation. *Physiol Behav* 1998; 65:63-8.
121. Bercik P, Park AJ, Sinclair D, Khoshdel A, Lu J, Huang X, Deng Y, *et al.* The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23:1132-9.
122. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci* 2011; 108:16050-5.
123. Bercik P, Verdu EP, Foster JA, Macri J, Potter M, Huang X, Malinowski P, Jackson M, *et al.* Chronic gastrointestinal inflammation induces anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice. *Gastroenterol* 2010; 139(6):2102-12.
124. Mahony SM, Marchesi JR, Scully P, Codling C, Ceolho MA, Quigley EM, Cryan JF, Dinan TG. Early life stress

alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. *Biol Psychiatry* 2009; 65:263-7.

125. Park AJ, Collins J, Blennerhassett PA, Ghia JE, Verdu EF, Bercik P, *et al.* Altered colonic function and microbiota profile in a mouse model of chronic depression. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25:733-575.

126. Dinan TG, Cryan JF. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? *Neurogastroenterol. Motil* 2013; 25:713-9.

127. Soczynska K, Mansur RB, Brietzke E, Swardfager W, Kennedy SH, *et al.* Novel therapeutic targets in depression: minocycline as a candidate treatment. *Behav Brain Res* 2012; 235:302-17.

128. Miyaoka T, Wake R, Furuya M, Liaury K, Ieda M, Kawakami K, *et al.* Minocycline as adjunctive therapy for patients with unipolar psychotic depression: an open-label study. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 37:222-6.

129. Zemke D, Majid A. The potential of minocycline for neuroprotection in human neurologic disease. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27:293-8.

---

## Artículo sin conflicto de interés

---

© Archivos de Neurociencias