

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Curso Nutrigenomica y Avanzado

Instituto 
NutriGenómica

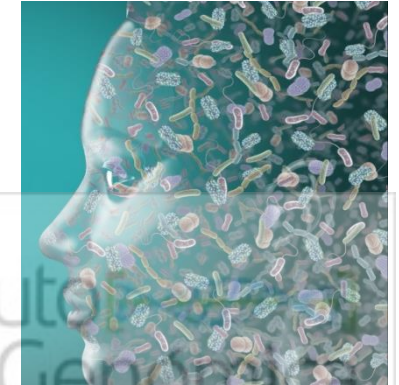
Instituto 
NutriGenómica

Dra. Ana Granado Serrano

Departamento de Formación Instituto Nutrigenomica

Instituto 
NutriGenómica 

MICROBIOTA Y ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO



1. Introducción

2. Eje “microbiota-intestino-cerebro”: papel de la microbiota en el desarrollo y fisiología del sistema nervioso

- Concepto eje “microbiota-intestino-cerebro”
- Vías de señalización
- Concepto de intestino permeable e implicación en los desórdenes neurológicos
- Modelos de estudio: importancia de los ratones axénicos para entender los mecanismos moleculares asociados
- Ventanas temporales de vulnerabilidad del sistema nervioso a la acción de la microbiota
- Importancia de la microbiota materna durante el período pre-natal y post-natal temprano

3. Microbiota y Trastornos del Neurodesarrollo

- Trastorno del espectro autista

4. Microbiota y Trastornos Mentales

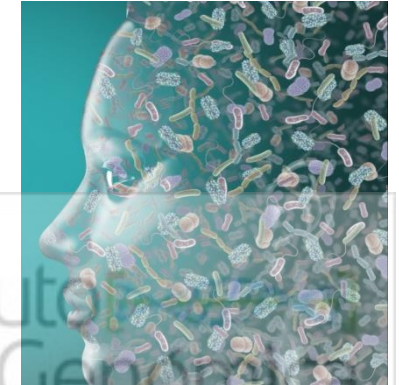
- Esquizofrenia
- Depresión

5. Microbiota y Desórdenes Neurodegenerativos

- Inflamación crónica asociada al envejecimiento e inestabilidad de la microbiota
- Enfermedad de Alzheimer
- Enfermedad de Parkinson
- Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)
- Esclerosis Múltiple (EM)

6. Modulación de la microbiota intestinal como estrategia terapéutica en las enfermedades del nervioso: uso de prebióticos y/o probióticos

MICROBIOTA Y ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO



1. Introducción

2. Eje “microbiota-intestino-cerebro”: papel de la microbiota en el desarrollo y fisiología del sistema nervioso

- Concepto eje “microbiota-intestino-cerebro”
- Vías de señalización
- Concepto de intestino permeable e implicación en los desórdenes neurológicos
- Modelos de estudio: importancia de los ratones axénicos para entender los mecanismos moleculares asociados
- Ventanas temporales de vulnerabilidad del sistema nervioso a la acción de la microbiota
- Importancia de la microbiota materna durante el período pre-natal y post-natal temprano

3. Microbiota y trastornos del Neurodesarrollo

- Trastorno del espectro autista

4. Microbiota y Trastornos Mentales

- Esquizofrenia
- Depresión

5. Microbiota y Desórdenes Neurodegenerativos

- Inflamación crónica asociada al envejecimiento e inestabilidad de la microbiota
- Enfermedad de Alzheimer
- Enfermedad de Parkinson
- Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)
- Esclerosis Múltiple (EM)

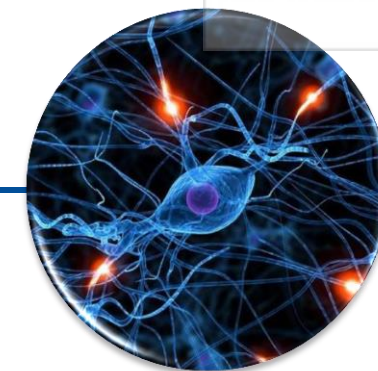
6. Modulación de la microbiota intestinal como estrategia terapéutica en las enfermedades del nervioso: uso de prebióticos y/o probióticos



**Enfermedades
Metabólicas**

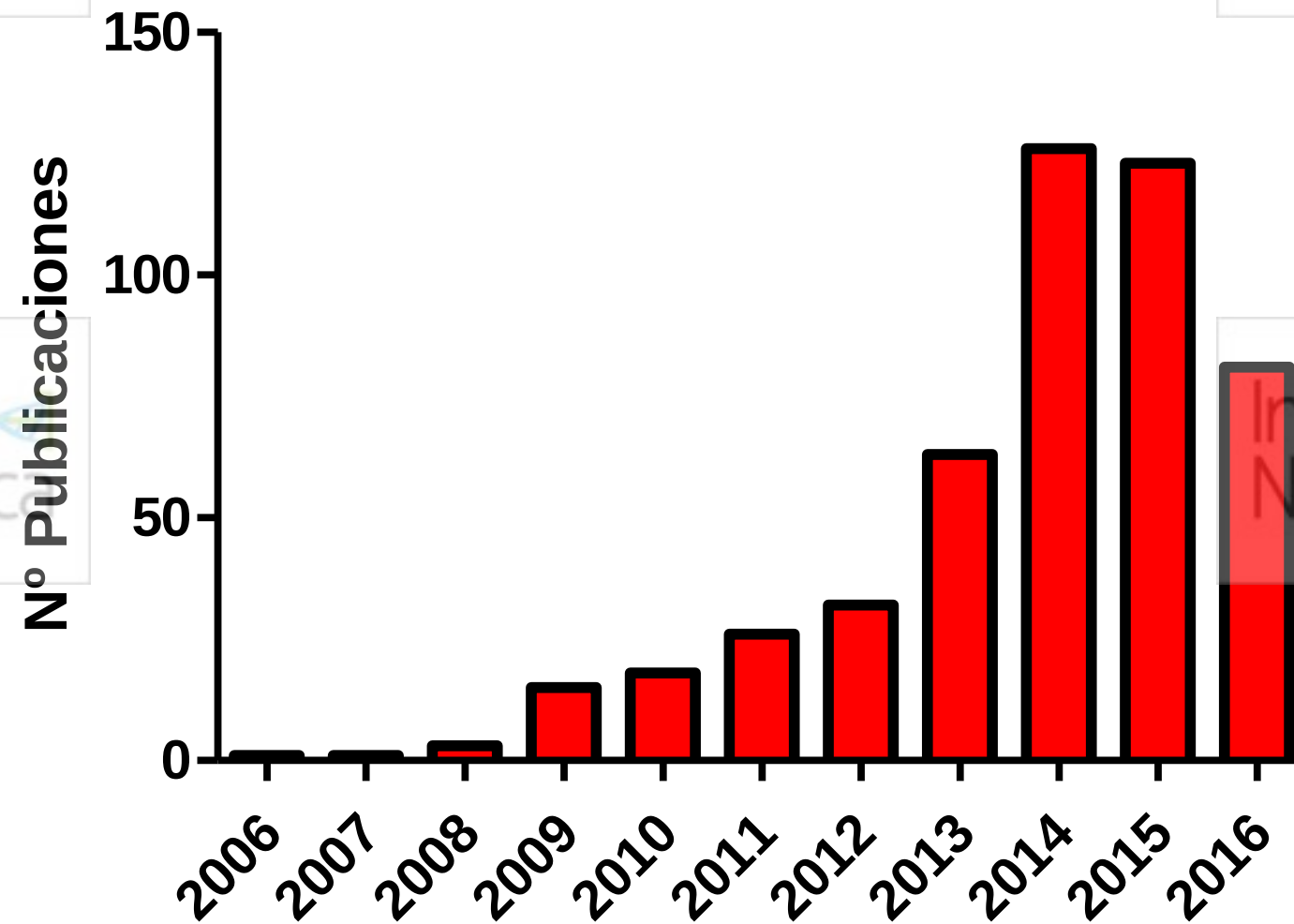


**Enfermedades
Inflamatorias
Autoinmunes**



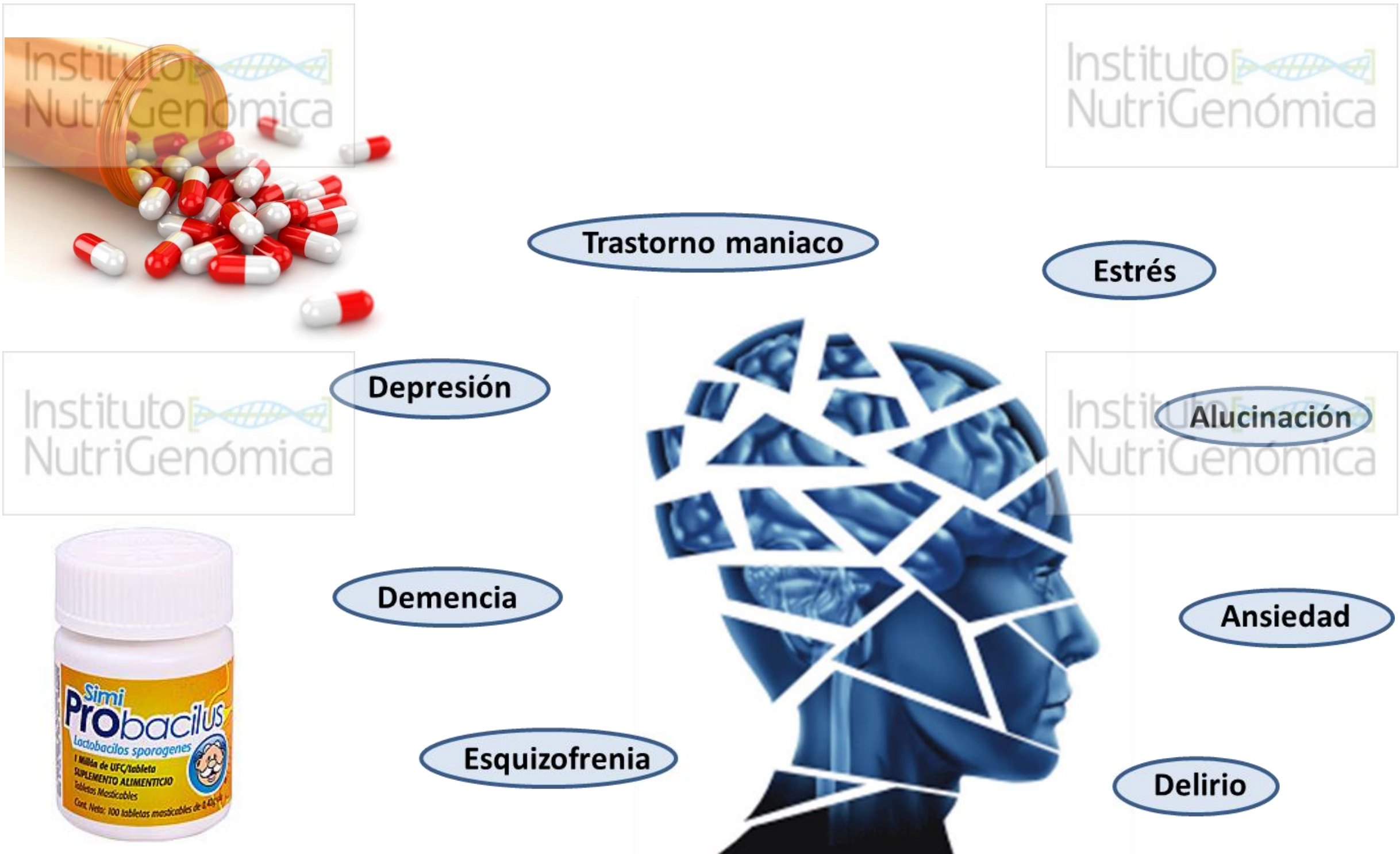
**Enfermedades
del Sistema
Nervioso**

Búsqueda en Pubmed "microbiota and nervous system"

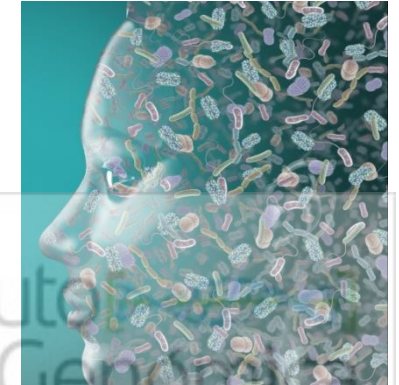


LOS TRASTORNOS MENTALES

UN EFECTO SECUNDARIO DEL USO DE ANTIBIÓTICOS !!!



MICROBIOTA Y ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO



1. Introducción

2. Eje “microbiota-intestino-cerebro”: papel de la microbiota en el desarrollo y fisiología del sistema nervioso

- Concepto eje “microbiota-intestino-cerebro”
- Vías de señalización
- Concepto de intestino permeable e implicación en los desórdenes neurológicos
- Modelos de estudio: importancia de los ratones axénicos para entender los mecanismos moleculares asociados
- Ventanas temporales de vulnerabilidad del sistema nervioso a la acción de la microbiota
- Importancia de la microbiota materna durante el período pre-natal y post-natal temprano

3. Microbiota y trastornos del Neurodesarrollo

Trastorno del espectro autista

4. Microbiota y Trastornos Mentales

- Esquizofrenia
- Depresión

5. Microbiota y Desórdenes Neurodegenerativos

- Inflamación crónica asociada al envejecimiento e inestabilidad de la microbiota
- Enfermedad de Alzheimer
- Enfermedad de Parkinson
- Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)
- Esclerosis Múltiple (EM)

6. Modulación de la microbiota intestinal como estrategia terapéutica en las enfermedades del nervioso: uso de prebióticos y/o probióticos

CO-MORBILIDAD DE TRASTORNOS GASTROINTESTINALES Y MENTALES

¿EXISTE UN SISTEMA DE COMUNICACIÓN BIDIRECCIONAL?

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica



EJE “INTESTINO-CEREBRO”: IMPLICACIÓN DE LA MICROBIOTA EN EL DESARROLLO Y FISIOLÓGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO

Instituto
NutriGenómica

“Compleja red de comunicación bidireccional que integra y liga las señales de

la microbiota y el tracto gastrointestinal con los centros cognitivos y

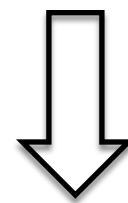
emocionales del cerebro a través de la participación de los sistemas nervioso

Instituto
NutriGenómica

central, autónomo (simpático y parasimpático), entérico, neuro-endocrino,

entero-endocrino y neuro-inmune”

Instituto
NutriGenómica



EJE “MICROBIOTA-INTESTINO-CEREBRO”

VÍAS DE SEÑALIZACIÓN DEL EJE “MICROBIOTA-INTestino-CEREBRO”

- Metabolitos microbianos

- Ácidos grasos de cadena corta (SCFAs)

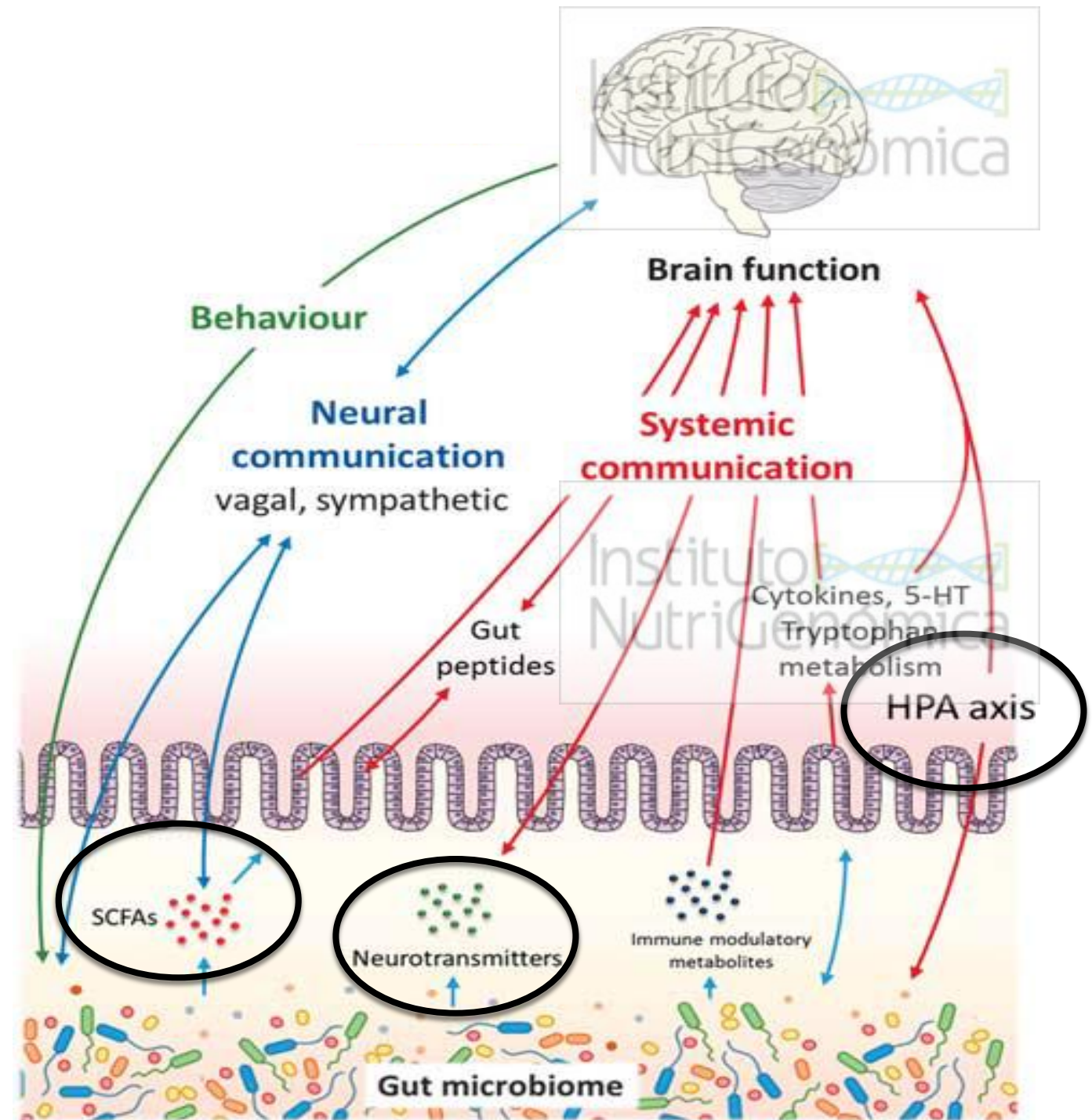
- Neurotransmisores (GABA, serotonina)

- Vía Neural: nervio vago y sistema entérico

- Vía Inmune (citoquinas)

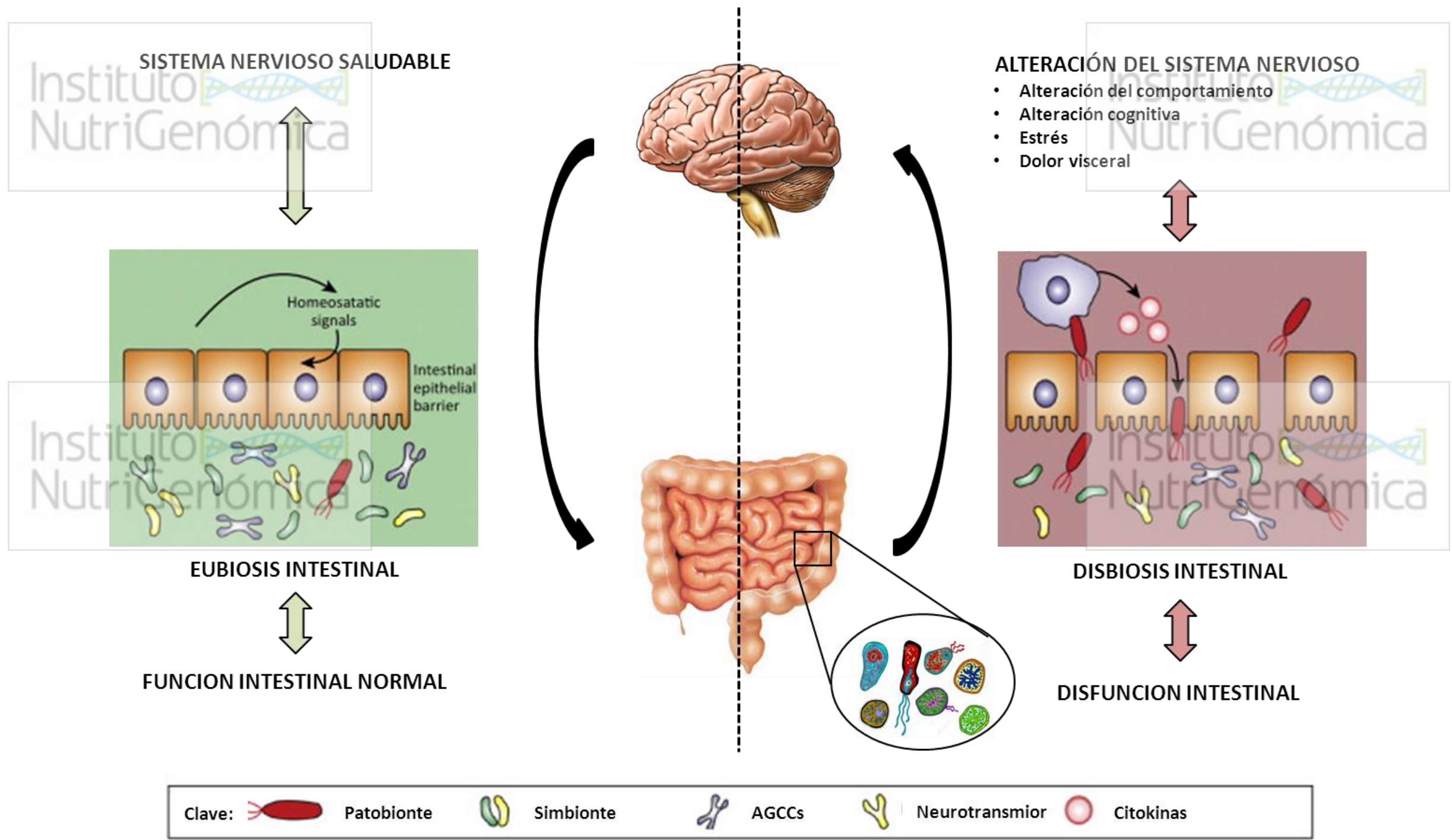
- Vía Endocrina (cortisol)

- Metabolismo del Triptófano

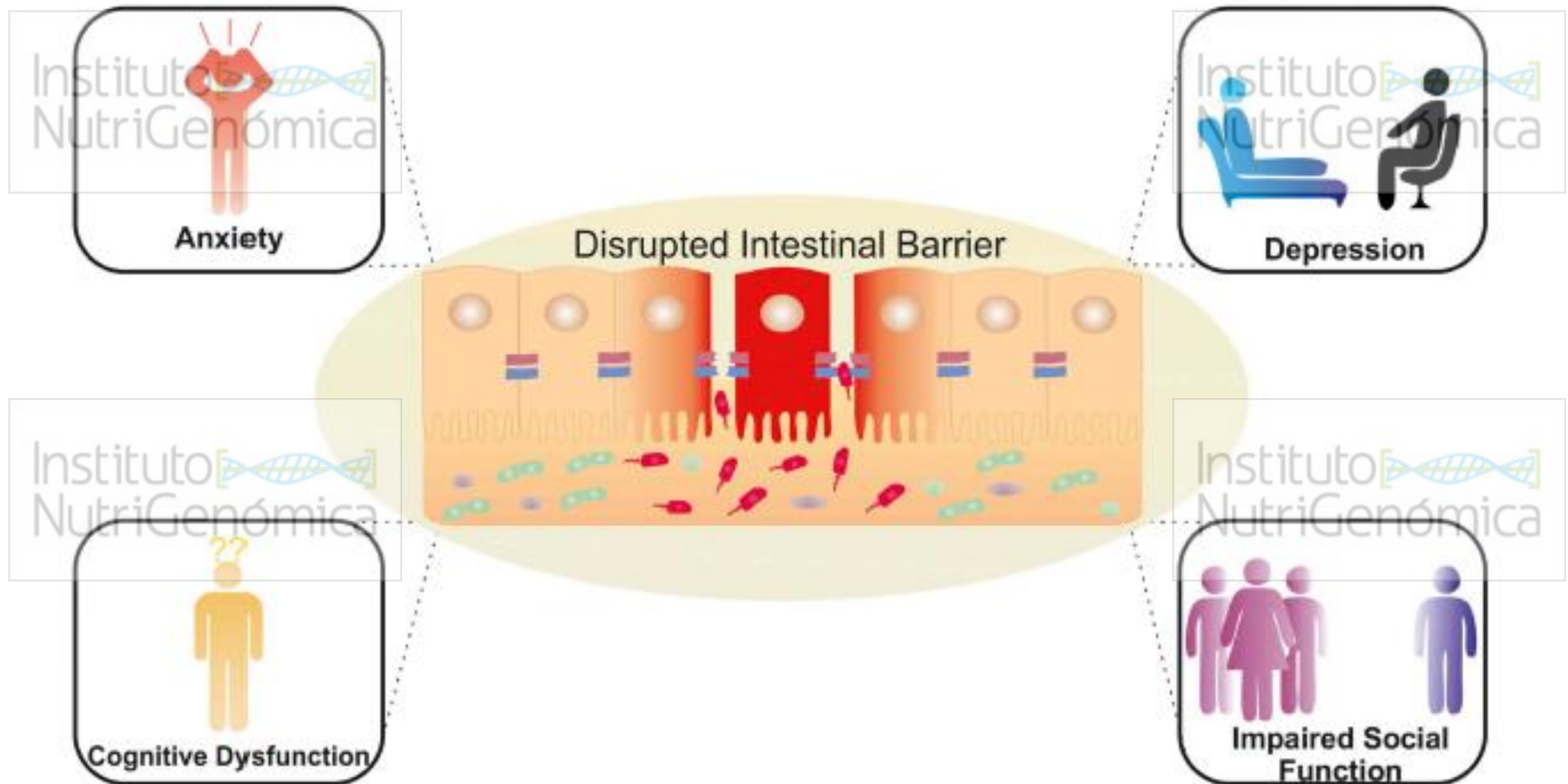


Rogers et al. Molecular Psychiatry, 2016: Vol 21, 738-748

CONCEPTO: "INTESTINO PERMEABLE"

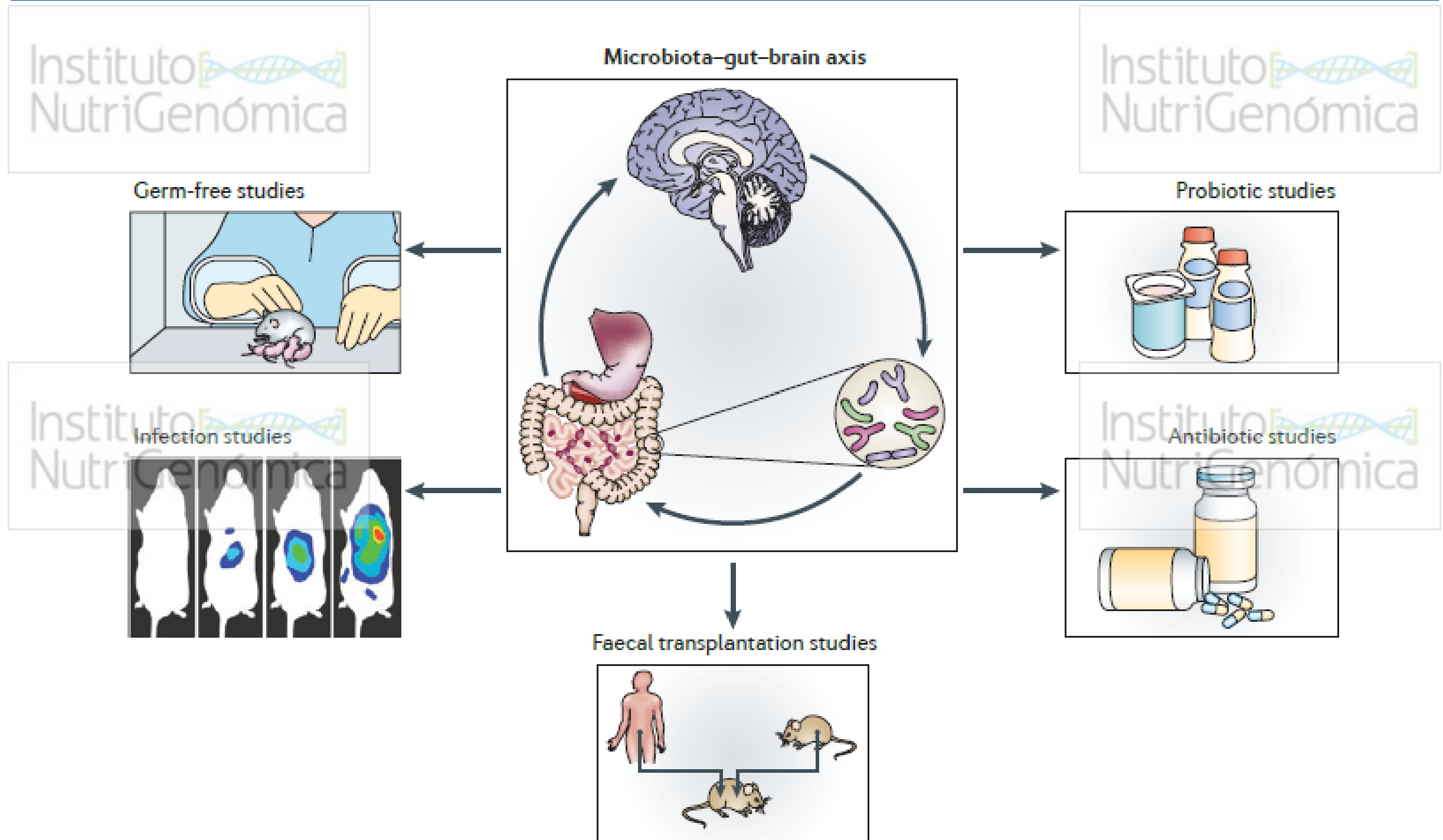


Adaptado de Borre et al. Trends in Molecular Medicine, Sept 2014: Volv 20, No. 9

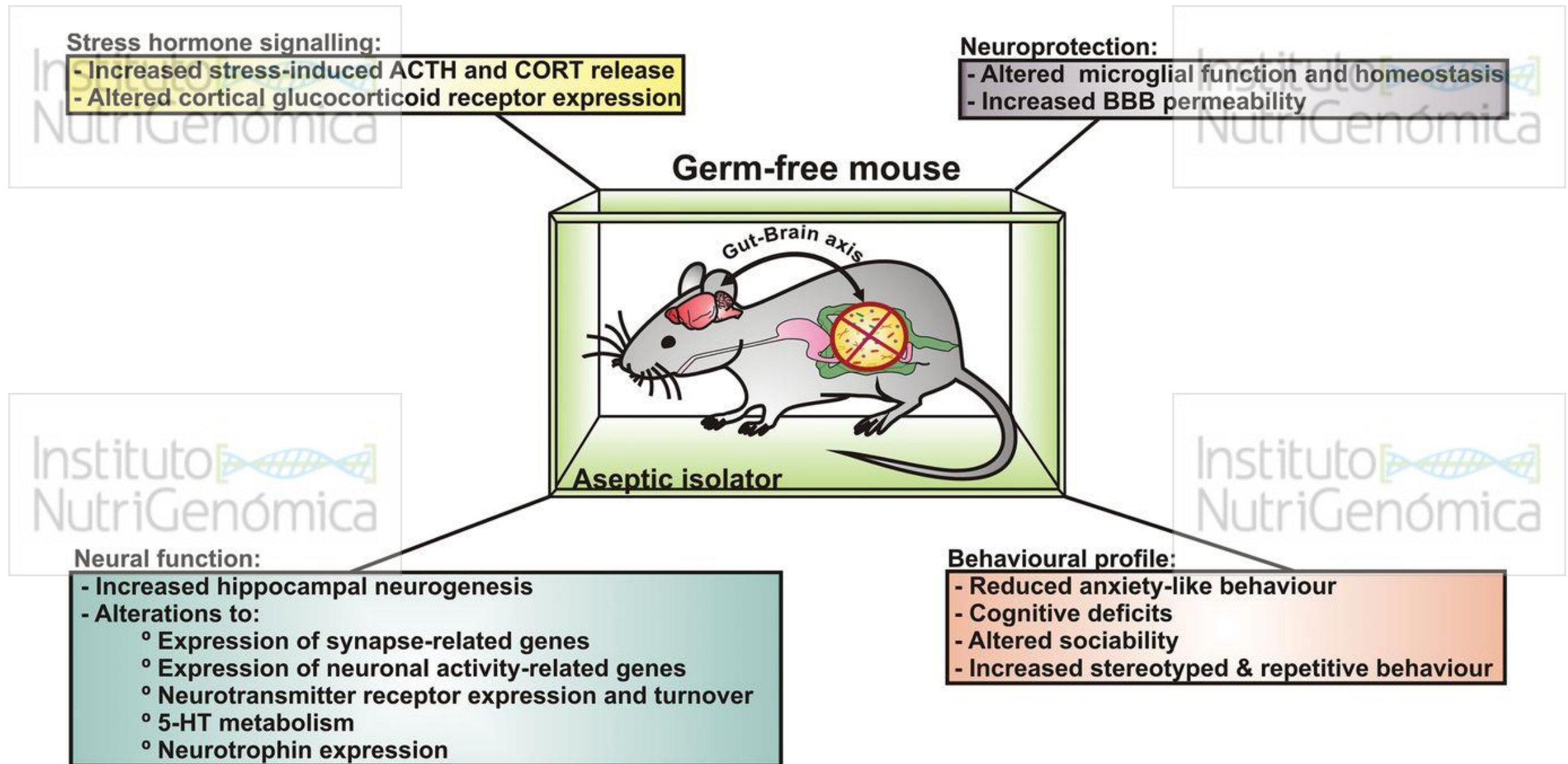


Kelly et al. Frontiers in cellular Neuroscience. Oct 2015, Vol 9,

MODELOS DE ESTUDIO DE LA IMPLICACIÓN DE LA MICROBIOTA EN EL DESARROLLO Y MODULACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO

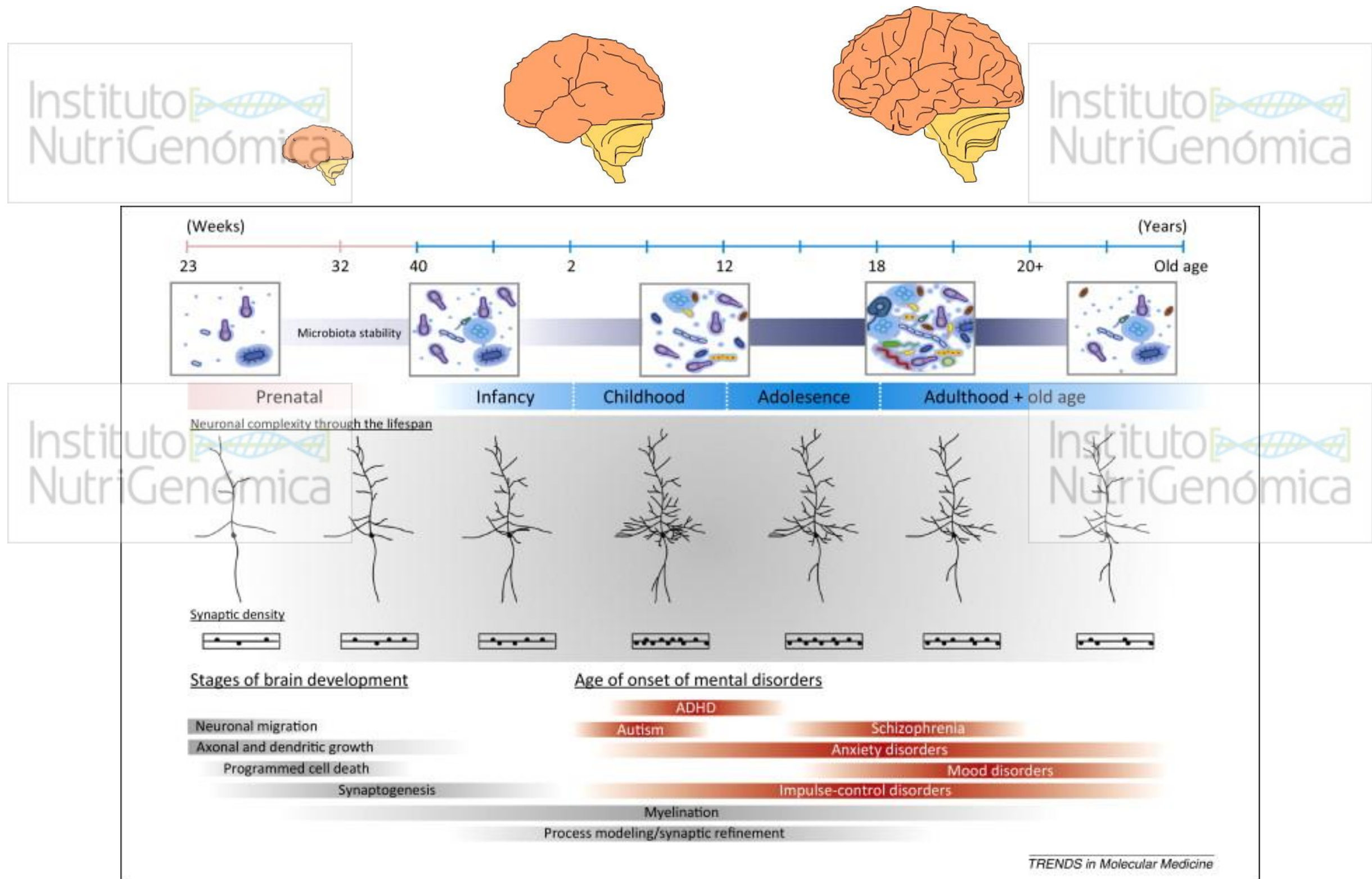


Cryan and Dian, Nature Reviews 2012, 13:701-712



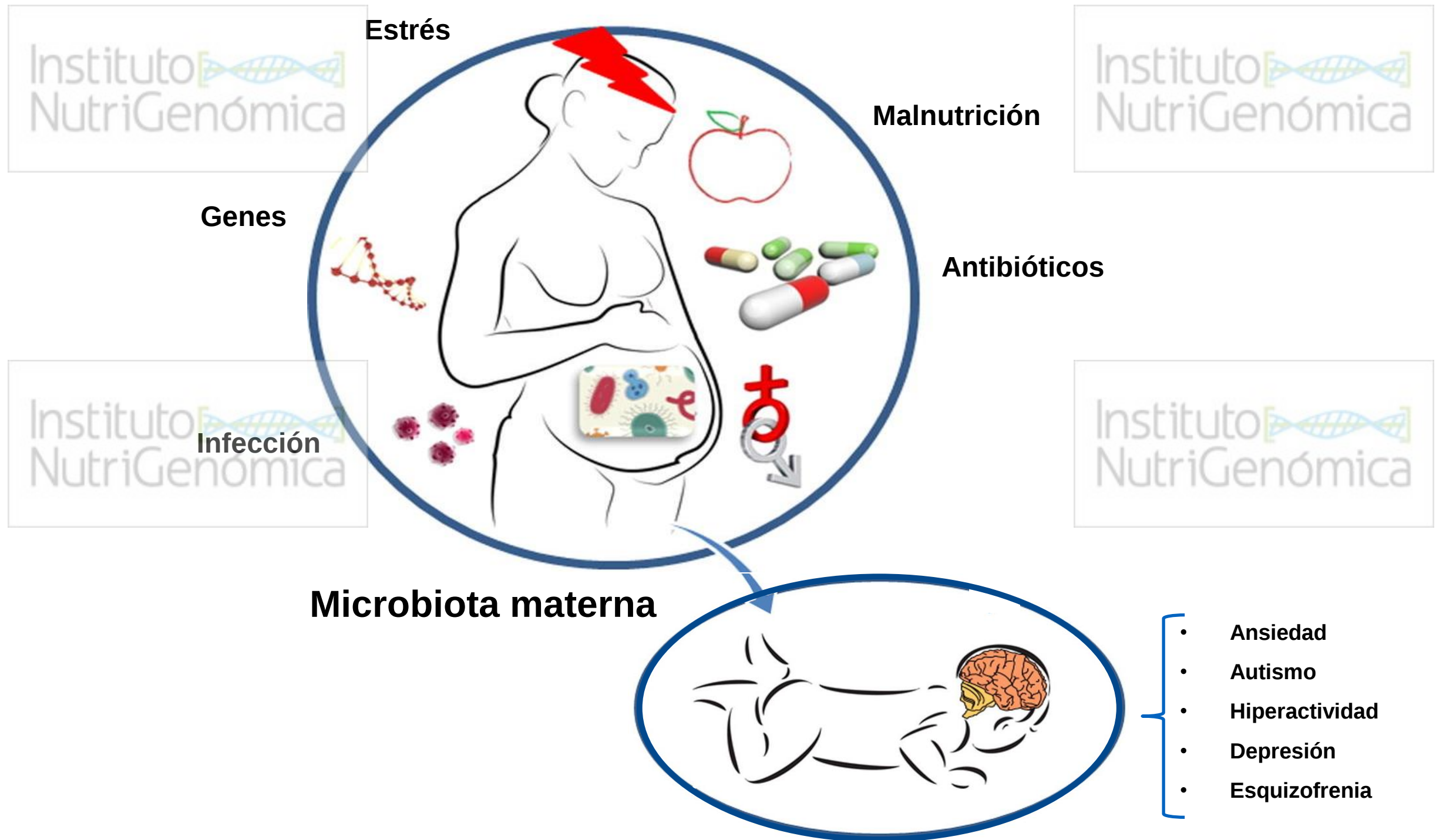
Pauline Luczynski et al. Int J Neuropsychopharmacology 2016, 19:pyw020

MICROBIOTA: DESARROLLO Y FISIOLÓGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO



Adaptado de Borre et al. Trends in Molecular Medicine, Sept 2014: Vol 20, No. 9

MICROBIOTA MATERNA, CLAVE DURANTE EL PERÍODO PRE-NATAL



Adaptado de O'Mahoni et al. Neuroscience 2015, doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.09.068

Effects of prenatal maternal stress on serotonin and fetal development

Joey St-Pierre ^{a,1}, Laetitia Laurent ^{a,1}, Suzanne King ^b, Cathy Vaillancourt ^{a,*}

J Neurosci. 2010 Mar 10;30(10):3826-30. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5560-09.2010.

Chronic consumption of a high-fat diet during pregnancy causes perturbations in the serotonergic system and increased anxiety-like behavior in nonhuman primate offspring.

Sullivan EL¹, Grayson B, Takahashi D, Robertson N, Maier A, Bethea CL, Smith MS, Coleman K, Grove KL.

Behav Brain Res. 2013 Feb 1;238:193-9. doi: 10.1016/j.bbr.2012.10.028. Epub 2012 Oct 22.

Maternal diet rich in omega-6 polyunsaturated fatty acids during gestation and lactation produces autistic-like sociability deficits in adult offspring.

Jones KL¹, Will MJ, Hecht PM, Parker CL, Beversdorf DQ.

Horm Behav. 2015 Nov;76:153-61. doi: 10.1016/j.yhbeh.2015.04.008. Epub 2015 Apr 24.

Maternal high-fat diet programming of the neuroendocrine system and behavior.

Sullivan EL¹, Riper KM², Lockard R², Valteau JC³.

J Autism Dev Disord. 2010 Dec;40(12):1423-30. doi: 10.1007/s10803-010-1006-y.

Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism spectrum disorders.

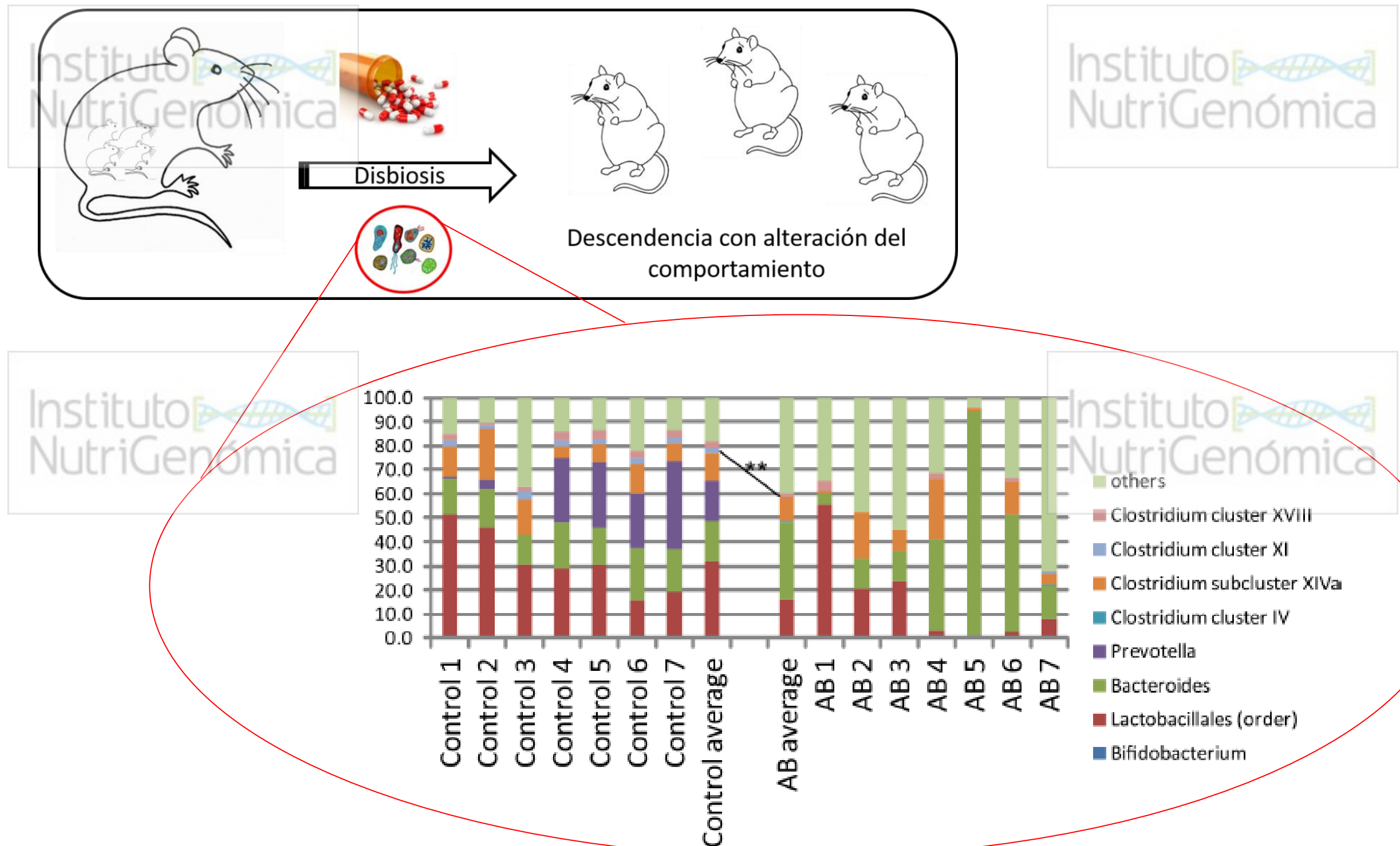
Atladóttir HO¹, Thorsen P, Østergaard L, Schendel DE, Lemcke S, Abdallah M, Parner ET.

Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2016 Jun 21;71:76-82. doi: 10.1016/j.pnpbp.2016.06.010. [Epub ahead of print]

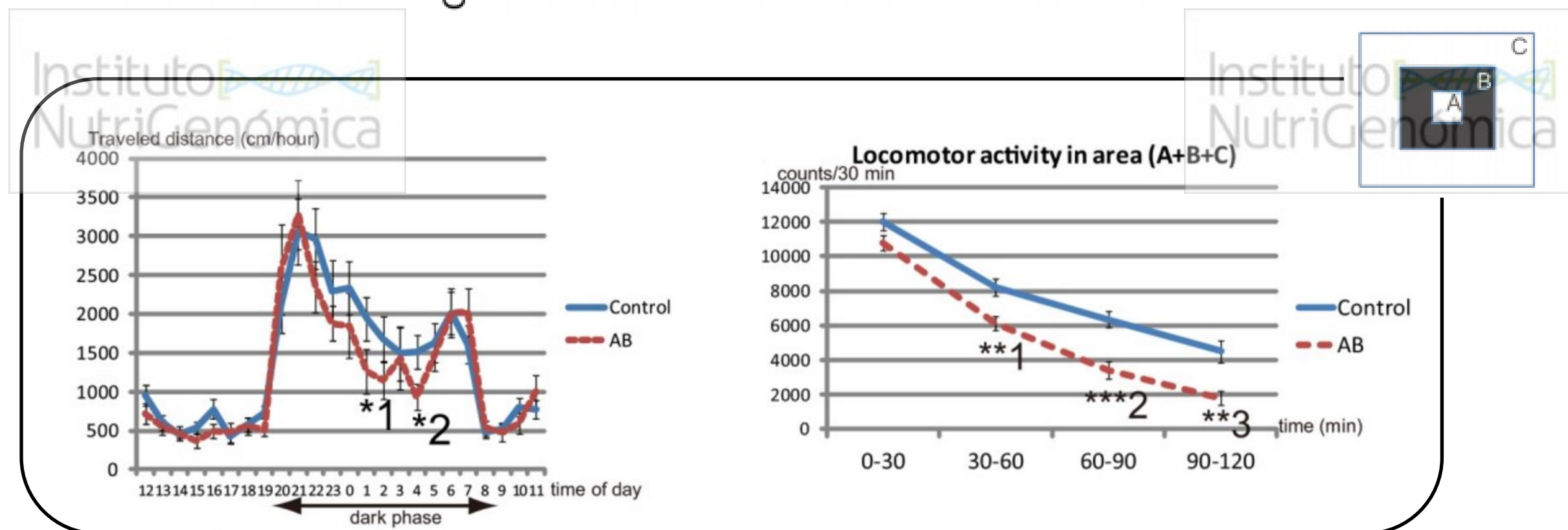
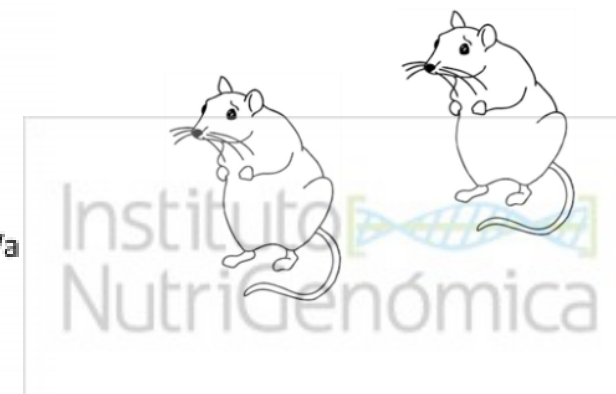
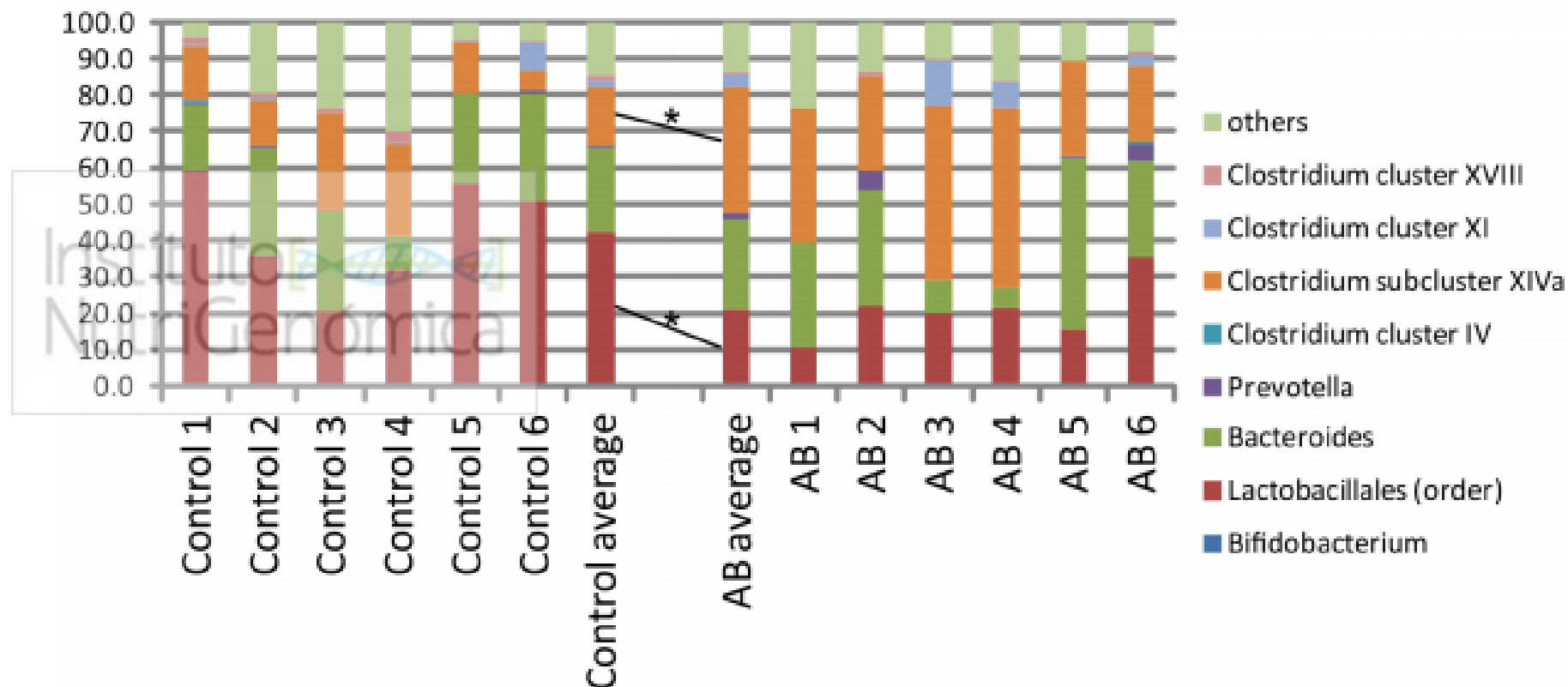
Maternal gut and fetal brain connection: Increased anxiety and reduced social interactions in Wistar rat offspring following peri-conceptual antibiotic exposure.

Degroote S¹, Hunting DJ², Baccarelli AA³, Takser L⁴.

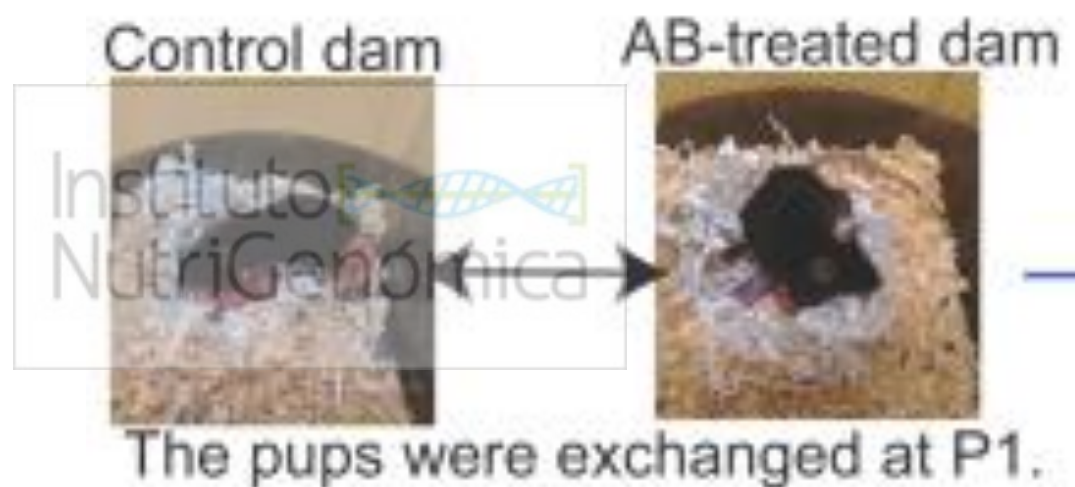
Alteraciones del comportamiento asociadas a cambios en la microbiota materna inducidos por la administración de antibióticos no absorbibles durante el período de gestación



Tochitani et al. PLoS One 2016: 11(1):e0138293



Tochitani et al. PLoS One 2016: 11(1):e0138293



Grupos de la descendencia

-Control:

criados por y nacidos de madres control

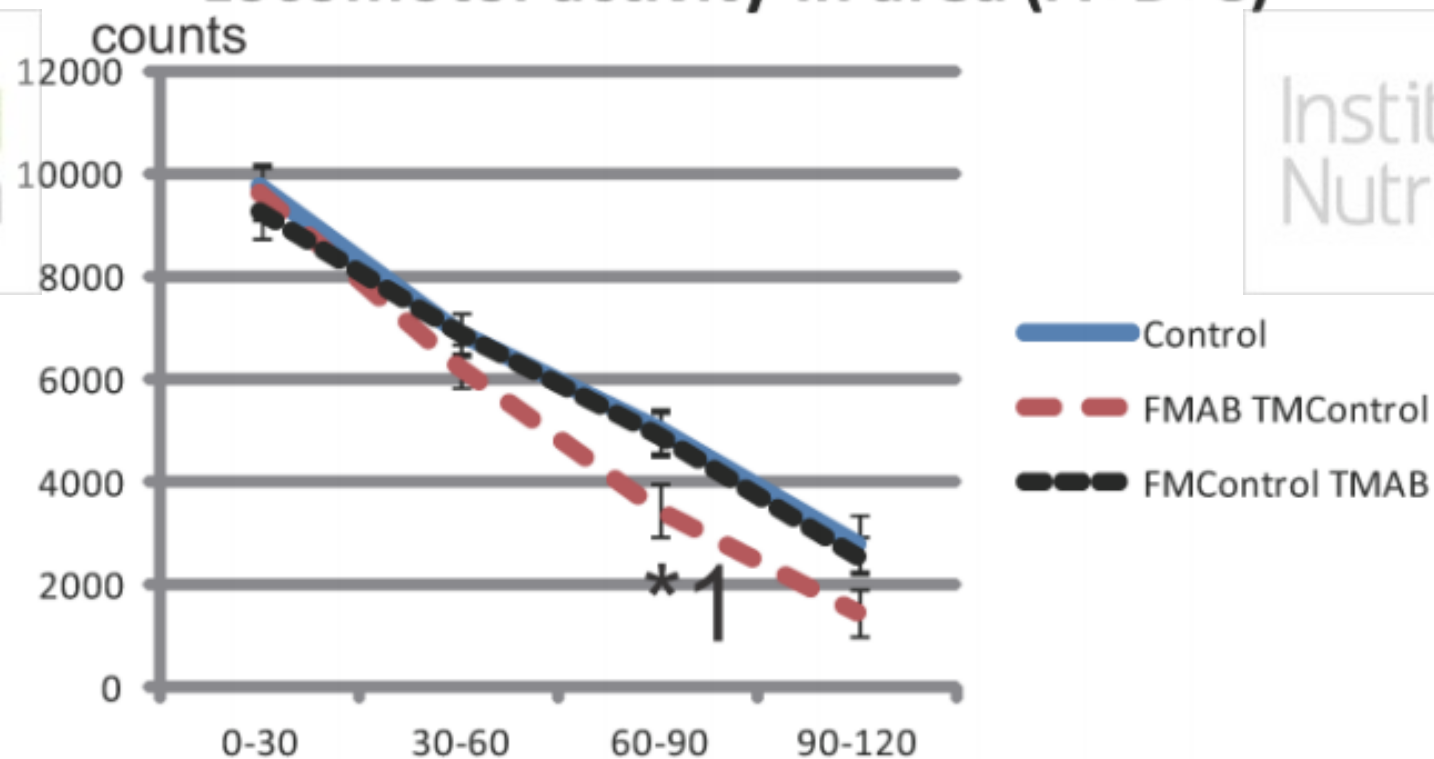
-FMAB TMControl:

criados por madres tratadas con AB y nacidos de madres controles

-FMControl TMAB:

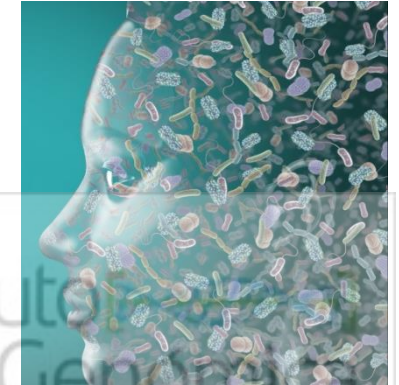
criados por madres controles y nacidos de madres tratadas con AB

Locomotor activity in area (A+B+C)



Tochitani et al. PLoS One 2016: 11(1):e0138293

MICROBIOTA Y ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO



1. Introducción

2. Eje “microbiota-intestino-cerebro”: papel de la microbiota en el desarrollo y fisiología del sistema nervioso

- Concepto eje “microbiota-intestino-cerebro”
- Vías de señalización
- Concepto de intestino permeable e implicación en los desórdenes neurológicos
- Modelos de estudio: importancia de los ratones axénicos para entender los mecanismos moleculares asociados
- Ventanas temporales de vulnerabilidad del sistema nervioso a la acción de la microbiota
- Importancia de la microbiota materna durante el período pre-natal y post-natal temprano

3. Microbiota y trastornos del Neurodesarrollo

- Trastorno del espectro autista

4. Microbiota y Trastornos Mentales

- Esquizofrenia
- Depresión

5. Microbiota y Desórdenes Neurodegenerativos

- Inflamación crónica asociada al envejecimiento e inestabilidad de la microbiota
- Enfermedad de Alzheimer
- Enfermedad de Parkinson
- Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)
- Esclerosis Múltiple (EM)

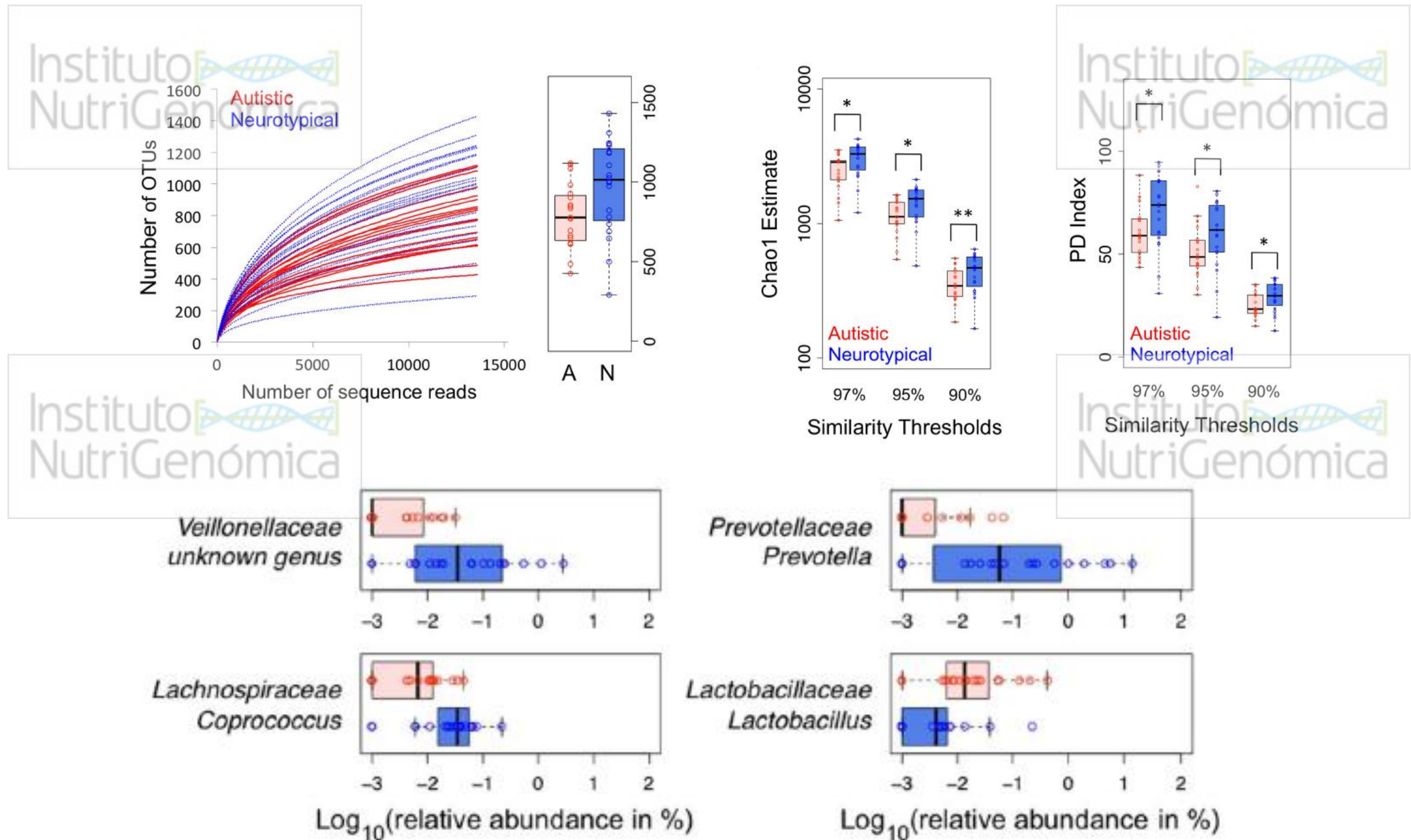
6. Modulación de la microbiota intestinal como estrategia terapéutica en las enfermedades del nervioso: uso de prebióticos y/o probióticos

TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

1. Trastorno neurobiológico cuyas principales manifestaciones son una gran incapacidad de interacción y comunicación así como restringidos y repetitivos patrones de comportamiento.
2. Etiología desconocida: genética, interrelación genes y ambiente.
3. Los trastornos gastrointestinales un síntoma común en este tipo de trastorno.

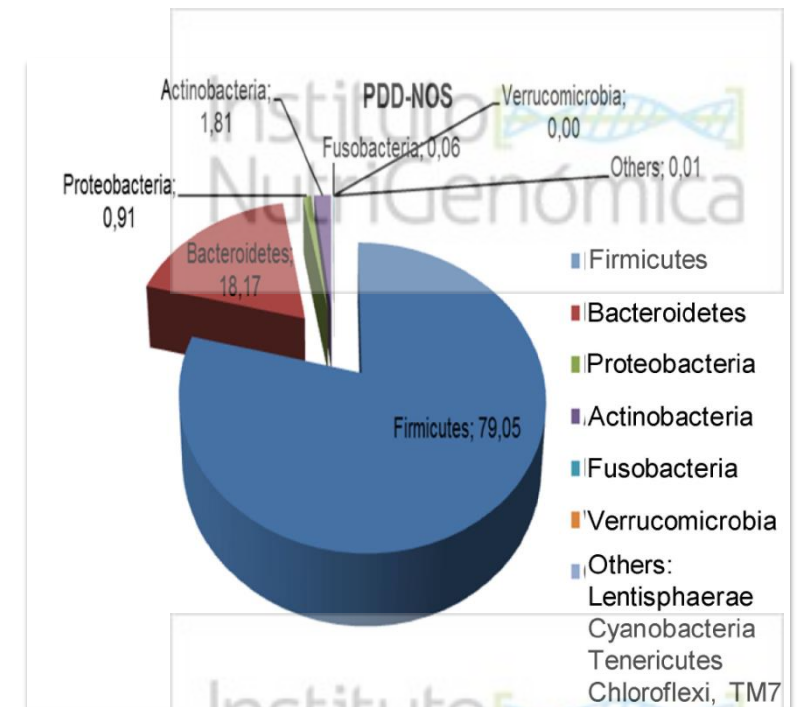
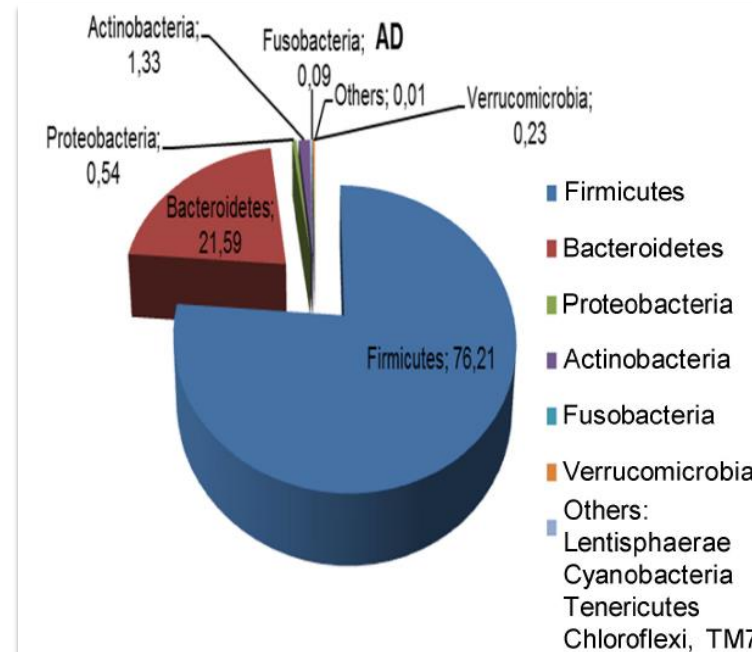
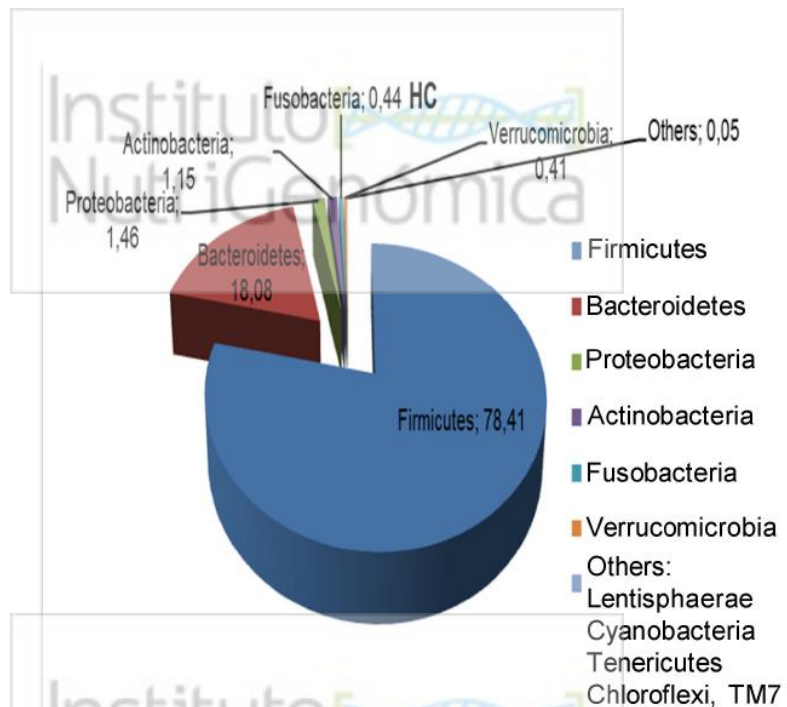


Reducida incidencia de *Prevotella* y otros fermentadores en la microflora intestinal de niños Autistas



Kang et al. PLoSOne 2013, 8(7):e68322

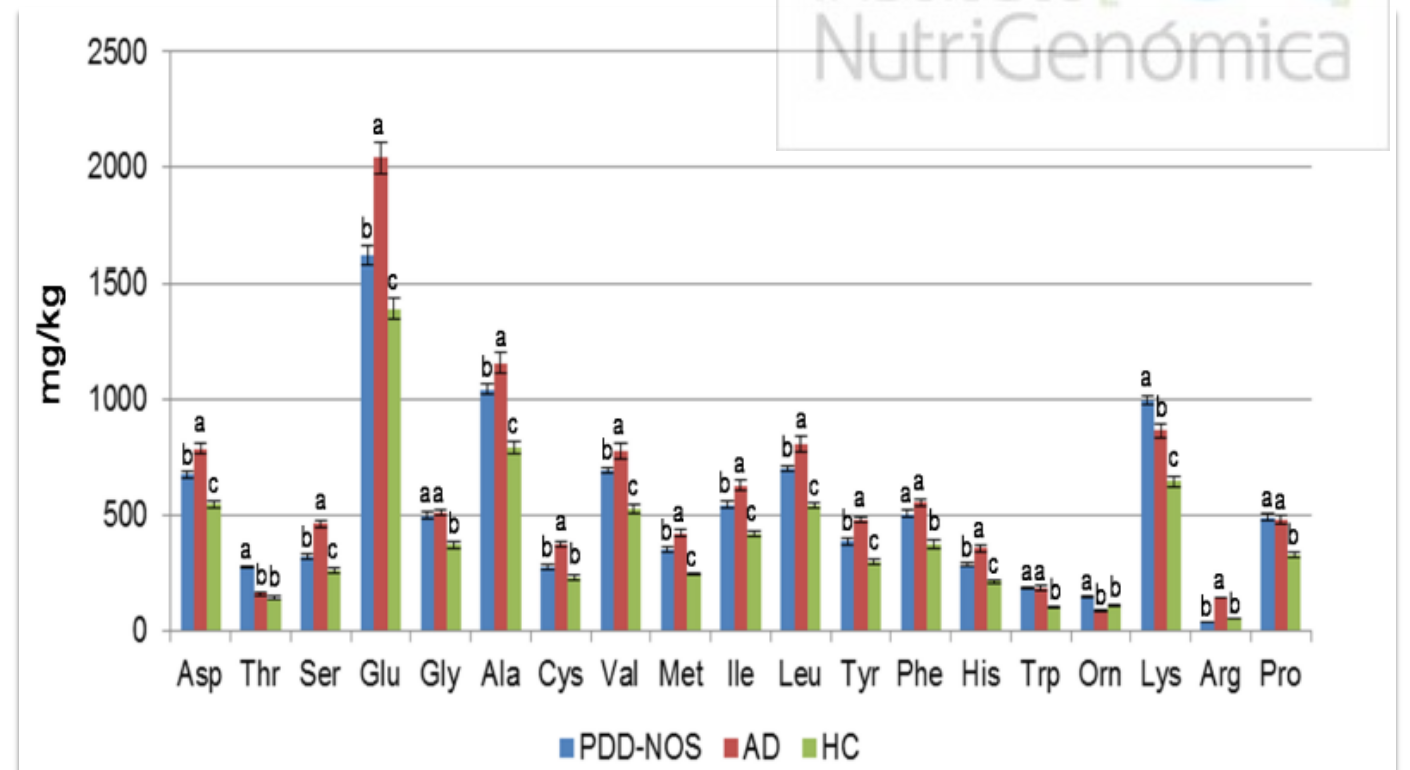
Microbiota Fecal y Metaboloma de niños con Autismo (AD) y Trastorno Pervasivo del Desarrollo no Especificado (PDD-NOS)



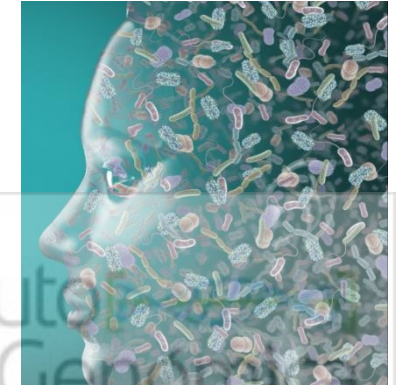
AD ↑ Clostridiaceae
(fenoles, p-cresol, derivados del indol)

Cambios en Lachnospiraceae y Bacterias fermentadoras del ácido láctico

↑ Aminoácidos Libres



MICROBIOTA Y ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO



1. Introducción

2. Eje “microbiota-intestino-cerebro”: papel de la microbiota en el desarrollo y fisiología del sistema nervioso

- Concepto eje “microbiota-intestino-cerebro”
- Vías de señalización
- Concepto de intestino permeable e implicación en los desórdenes neurológicos
- Modelos de estudio: importancia de los ratones axénicos para entender los mecanismos moleculares asociados
- Ventanas temporales de vulnerabilidad del sistema nervioso a la acción de la microbiota
- Importancia de la microbiota materna durante el período pre-natal y post-natal temprano

3. Microbiota y trastornos del Neurodesarrollo

Trastorno del espectro autista

4. Microbiota y Trastornos Mentales

- Esquizofrenia
- Depresión

5. Microbiota y Desórdenes Neurodegenerativos

- Inflamación crónica asociada al envejecimiento e inestabilidad de la microbiota
- Enfermedad de Alzheimer
- Enfermedad de Parkinson
- Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)
- Esclerosis Múltiple (EM)

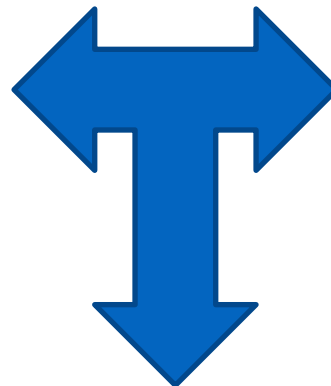
6. Modulación de la microbiota intestinal como estrategia terapéutica en las enfermedades del nervioso: uso de prebióticos y/o probióticos

MICROBIOTA Y TRASTORNOS MENTALES

ESQUIZOFRENIA



- Alteración de la percepción de la realidad.
- Etiología: genética, factores sociales (estrés), drogas, perturbación de ambiente prenatal.



DEPRESIÓN

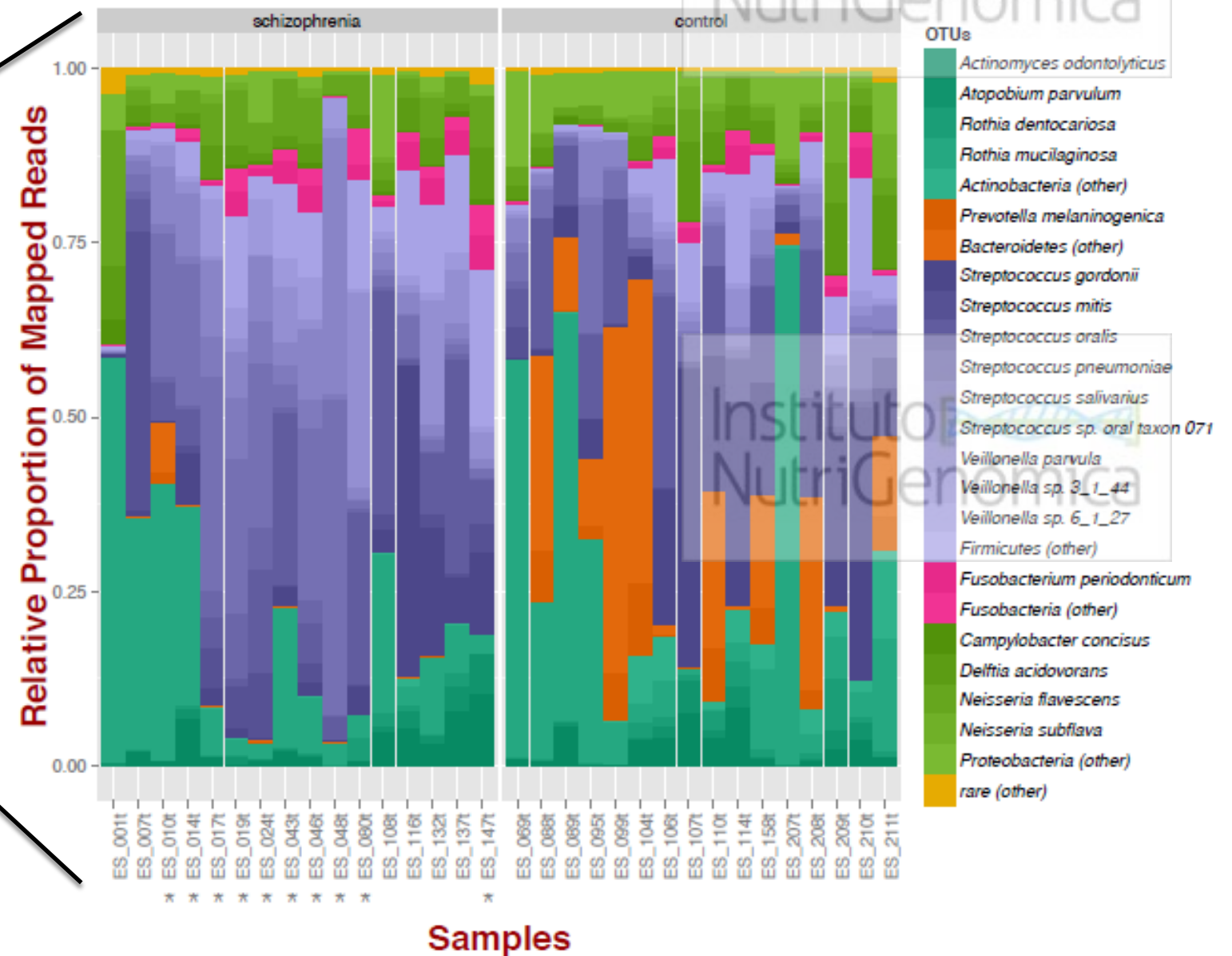
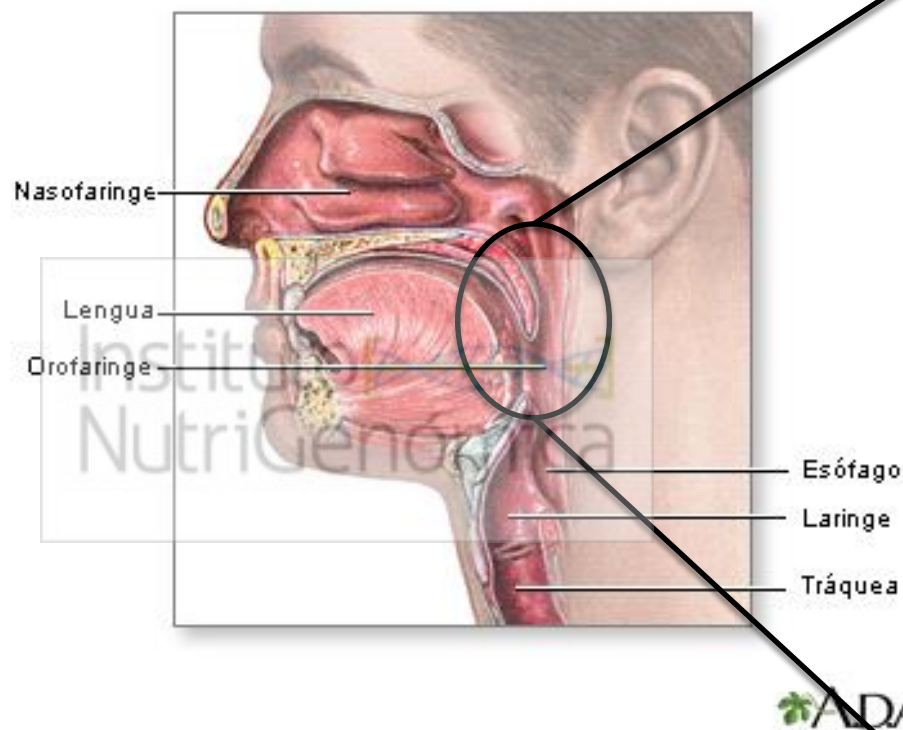


- Alteración del estado de ánimo.
- Asociado a trastornos de ansiedad.
- Influencia de factores genéticos, biológicos y psicosociales.



MICROBIOTA Y ESQUIZOFRENIA

Composición, taxonomía y diversidad funcional del microbioma orofaríngeo en individuos con esquizofrenia y controles



- Incremento de Firmicutes
- Reducción de Bacteroidetes

Verde: Actinobacteria, Naranja: Bacteroidetes, Azul: Firmicutes, Verde claro: Proteobacteria

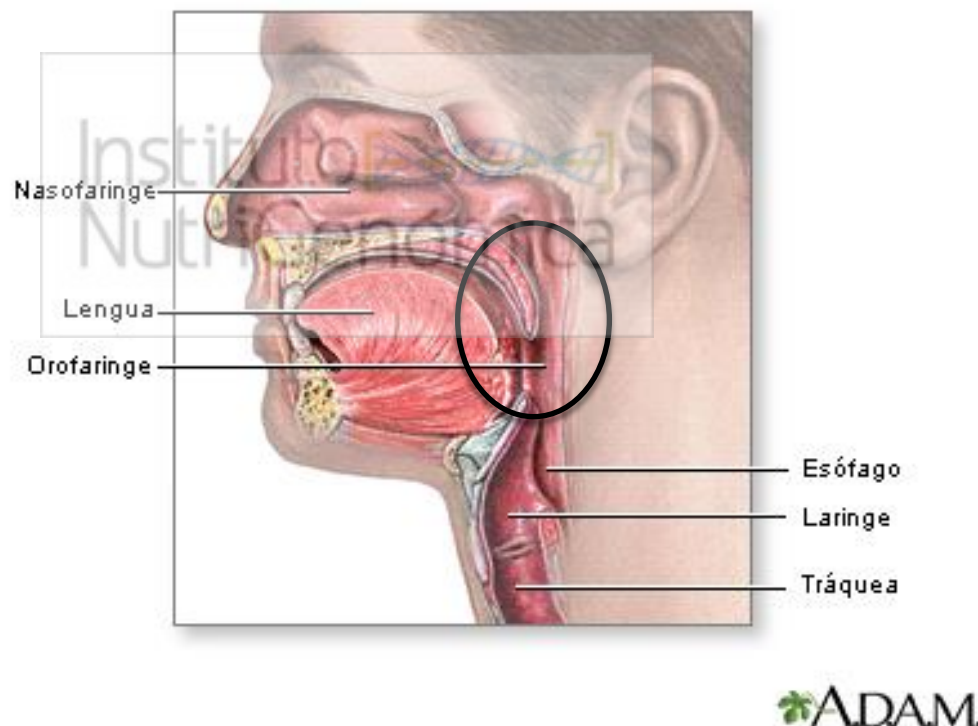
Castro-Nallar et al. 2015, Peer J, DOI 10.7717/peerj.1140

Microbioma orofaríngeo de pacientes con esquizofrenia:

Incremento de especies productoras de ácido láctico como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*

Instituto
NutriGenómica

Instituto
NutriGenómica



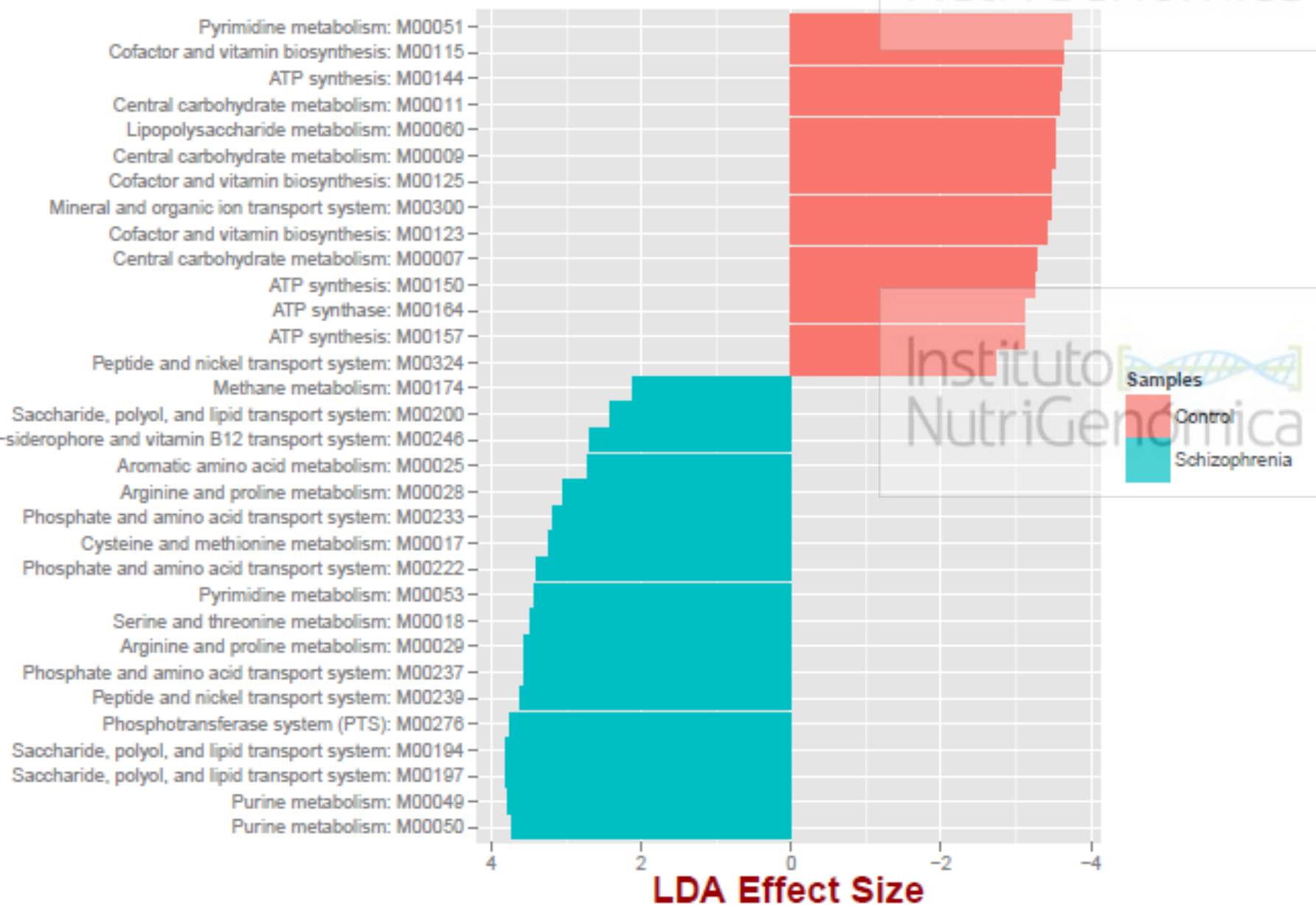
Effect size (log2 fold change)	Effect size standard error	p value (BH adjusted)	Phylum	Genus	Species
8.37	1.17	2.55E−10	Firmicutes	<i>Lactobacillus</i>	<i>Lactobacillus gasseri</i>
6.81	0.99	9.61E−10	Firmicutes	<i>Catenibacterium</i>	<i>Catenibacterium mitsuokai</i>
4.82	0.99	3.94E−05	Firmicutes	<i>Eubacterium</i>	<i>Eubacterium hallii</i>
5.71	1.29	3.13E−04	Ascomycota	<i>Candida</i>	<i>Candida dubliniensis</i>
2.98	0.80	4.17E−03	Firmicutes	<i>Lactobacillus</i>	<i>Lactobacillus salivarius</i>
3.79	1.06	6.30E−03	Actinobacteria	<i>Bifidobacterium</i>	<i>Bifidobacterium pseudocatenulatum</i>

Castro-Nallar et al. 2015, Peer J, DOI 10.7717/peerj.1140

- Incremento de Rutas Metabólicas implicadas en el Transporte de Metabolitos y Metabolismo de Aminoácidos
- Disminución de Rutas del Metabolismo de Lípidos y Carbohidratos

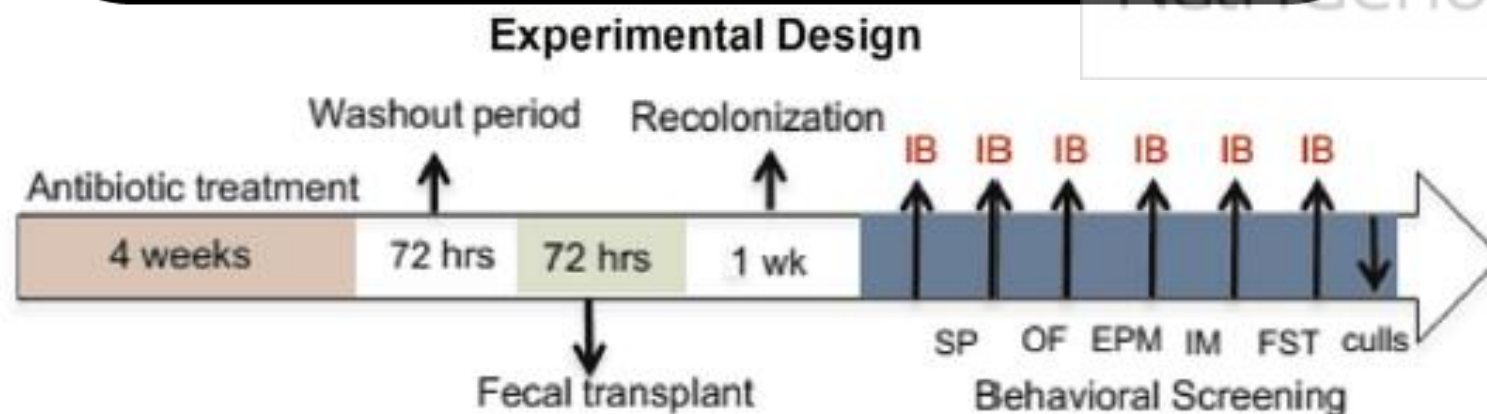
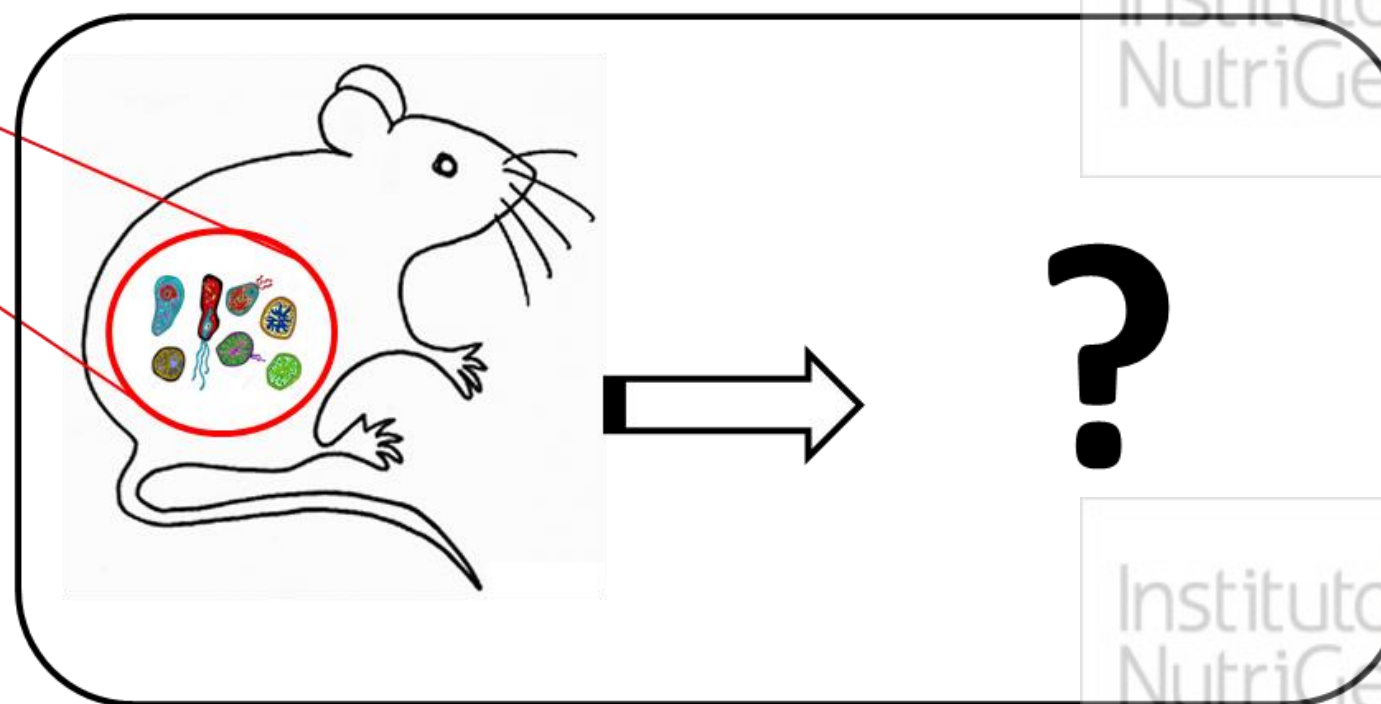
Análisis Discriminante Linear (LDA) de Rutas metabólicas

Metabolic Process



Castro-Nallar et al. 2015, Peer J, DOI 10.7717/peerj.1140

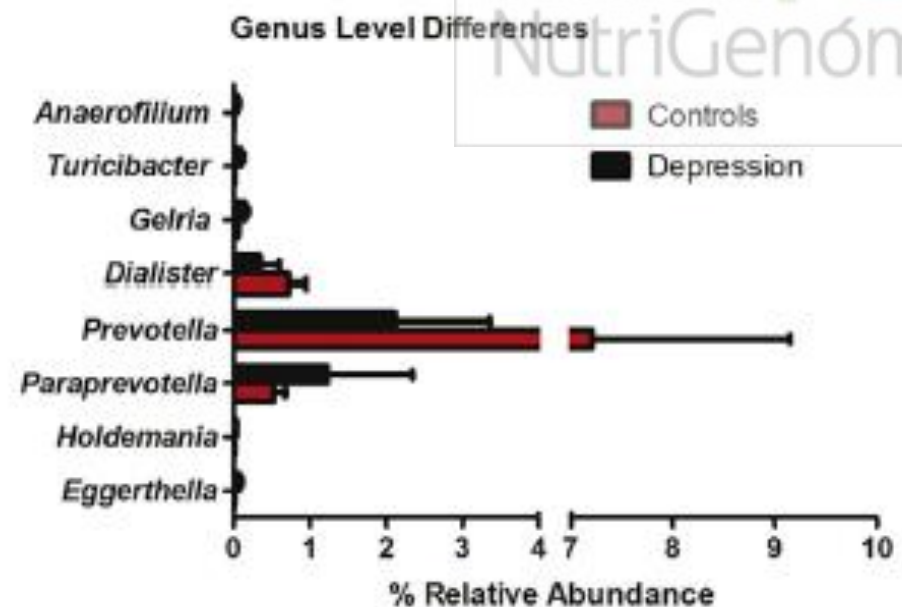
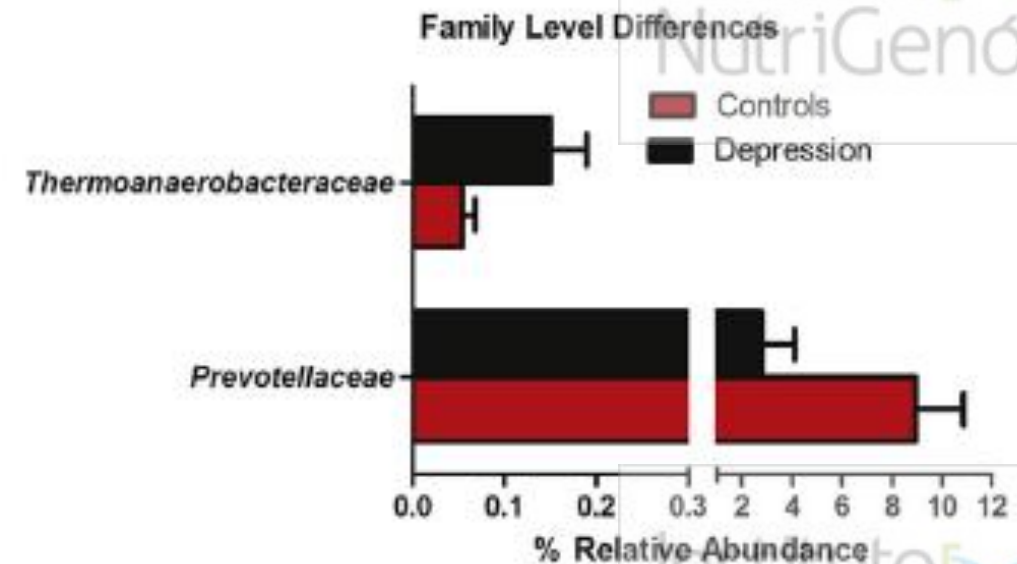
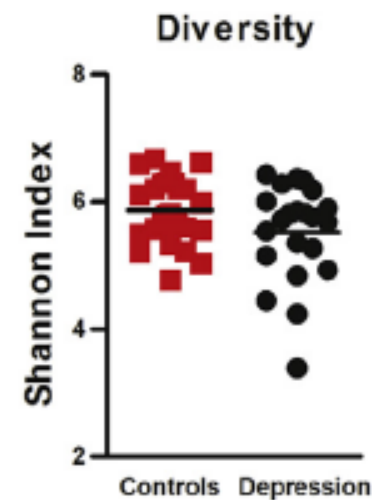
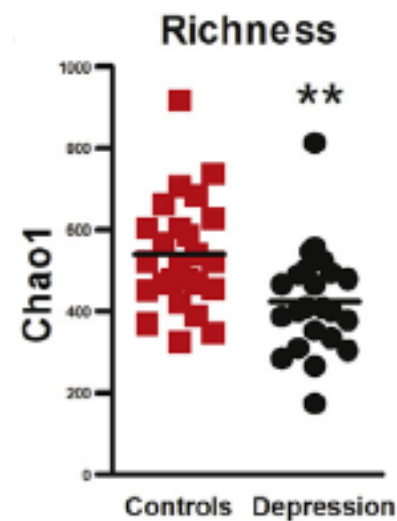
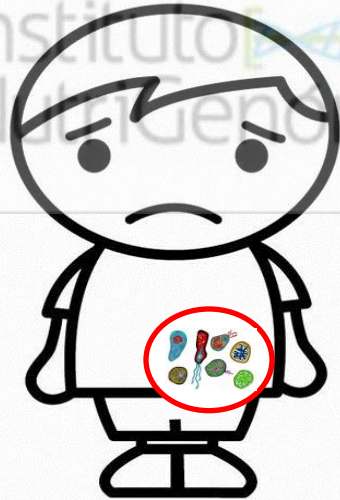
MICROBIOTA Y DEPRESIÓN



Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat

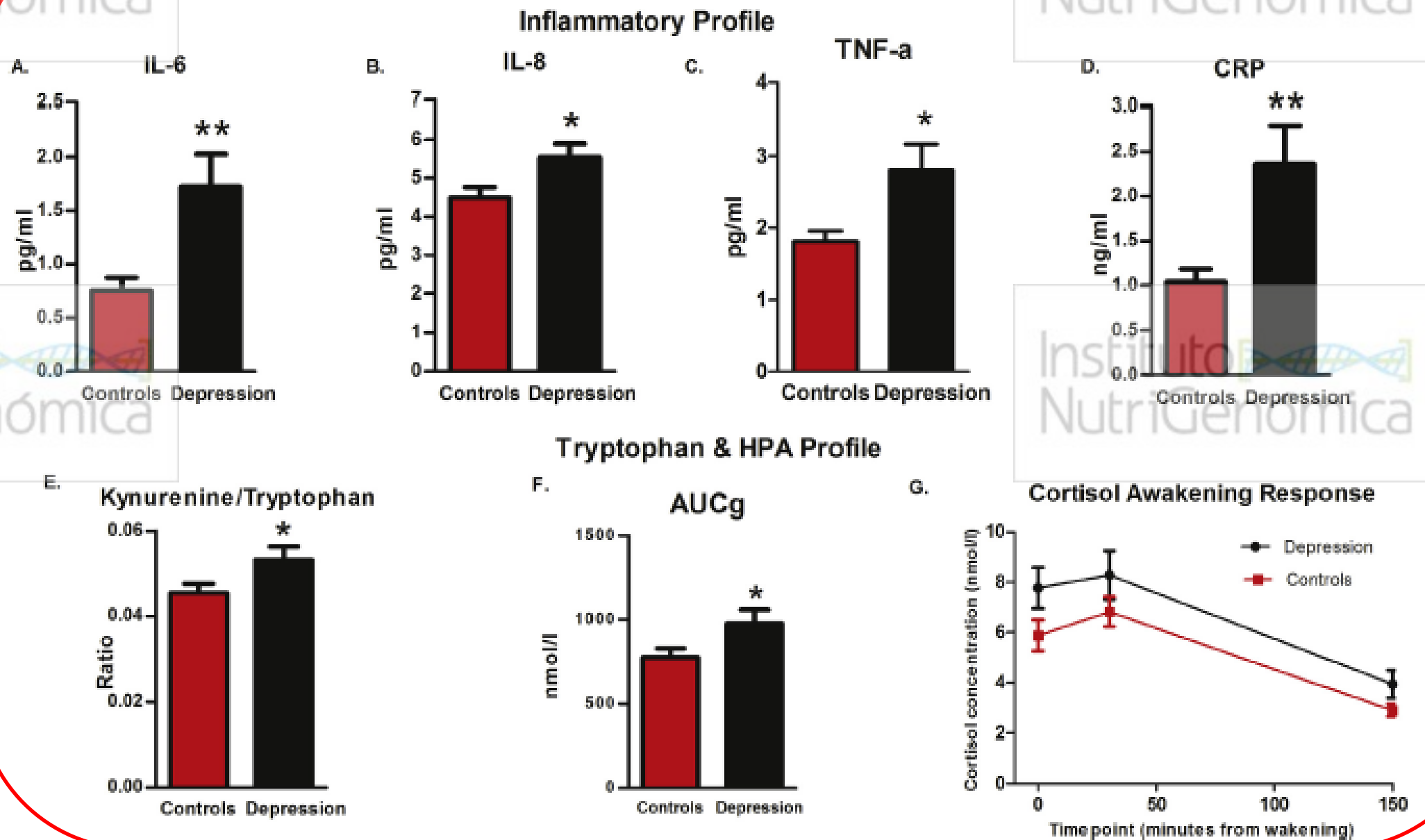
Kelly et al. Journal of Psychiatric Research, 2016, Vol 82: 109-118

Menor abundancia y diversidad de microorganismos en la microbiota fecal de pacientes con depresión



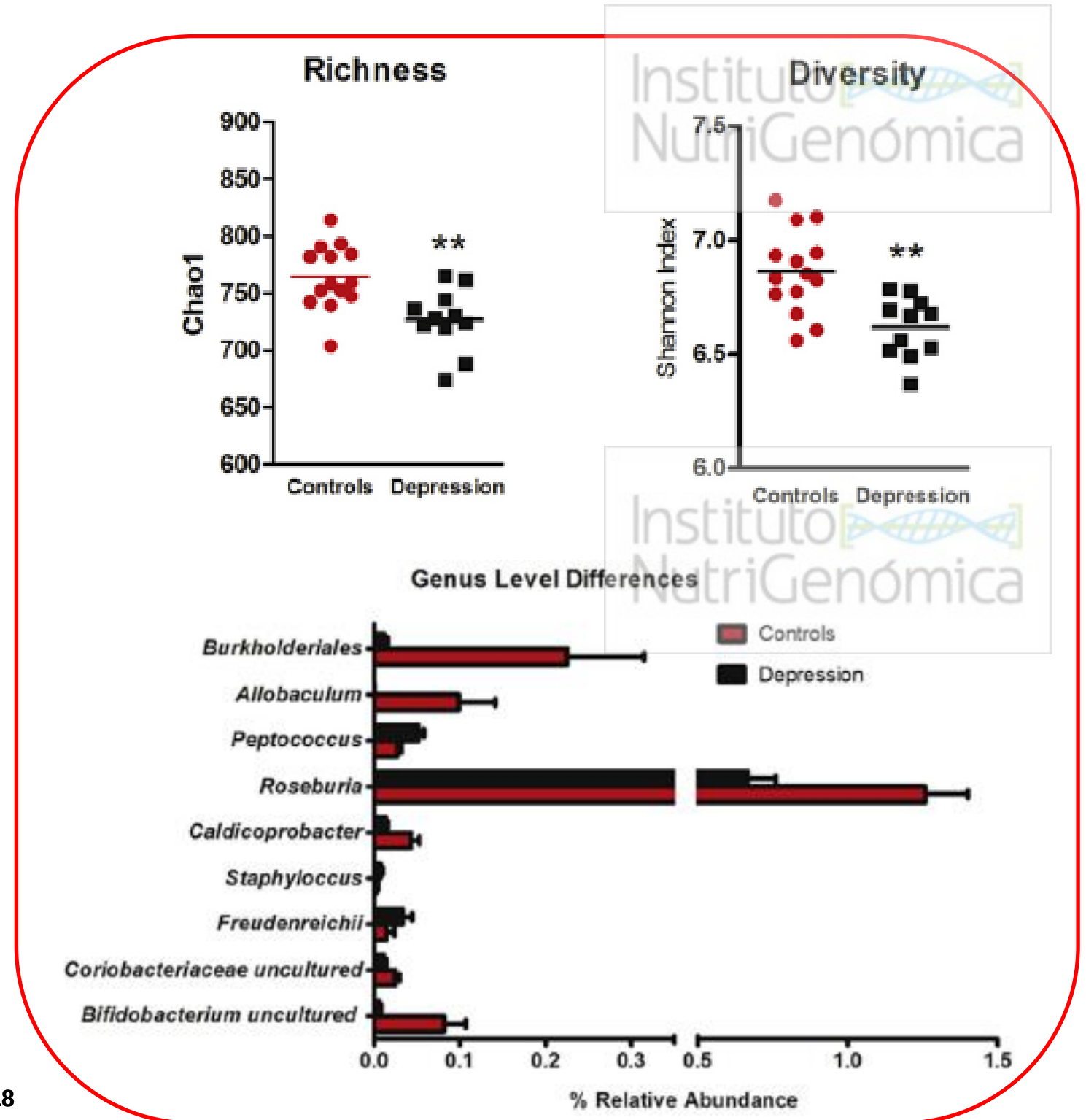
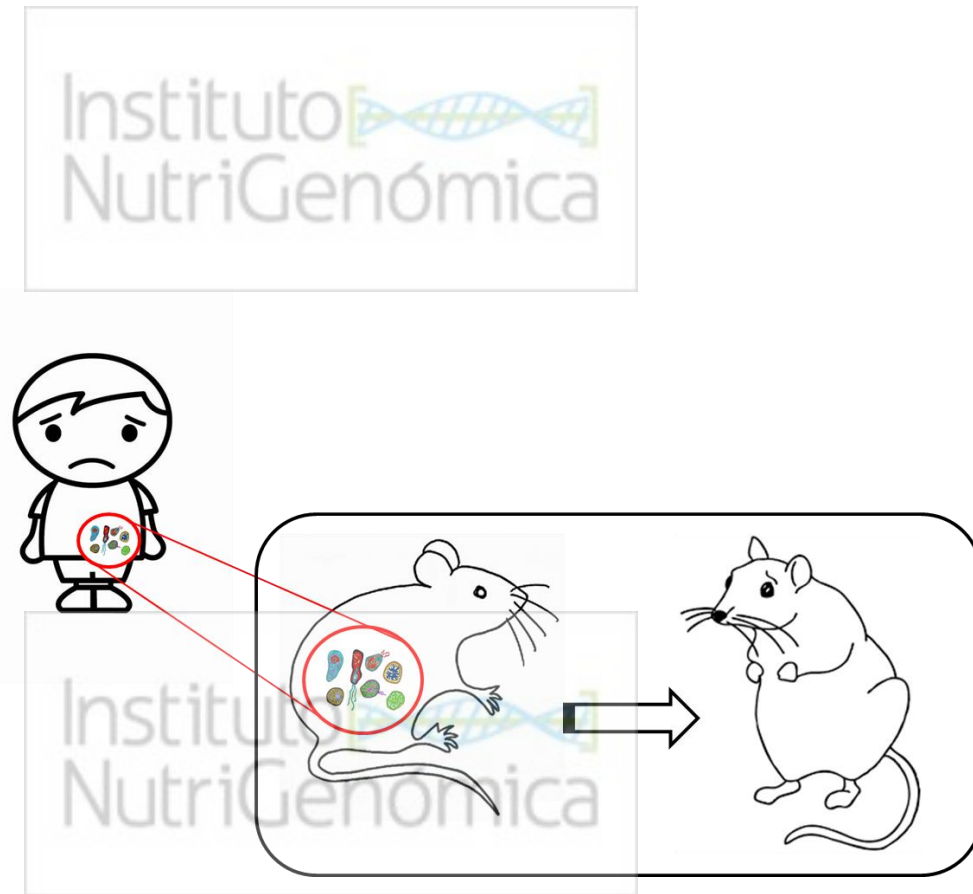
Kelly et al. Journal of Psychiatric Research, 2016, Vol 82: 109-118

Alteración del fenotipo inflamatorio y de respuesta a estrés en los individuos con trastorno depresivo



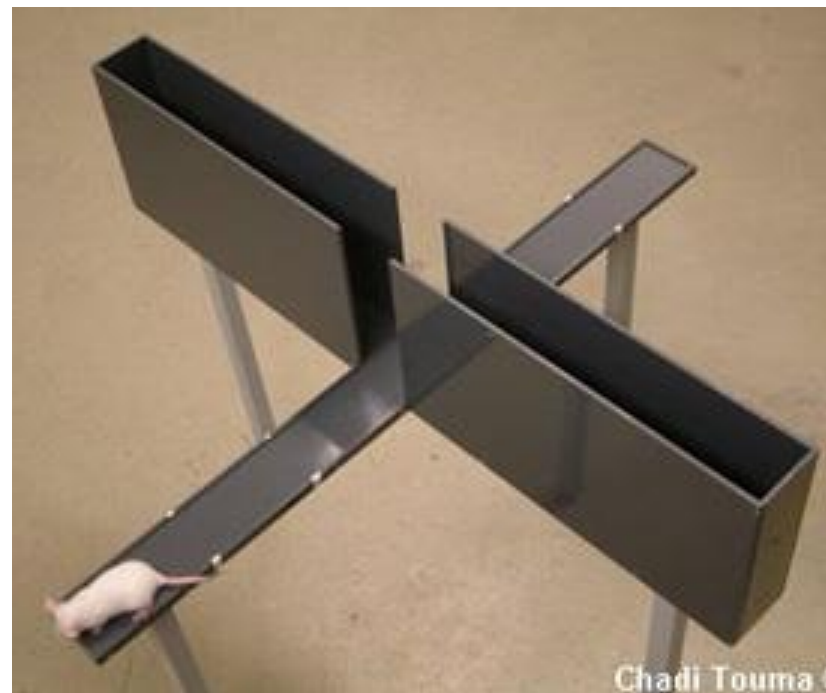
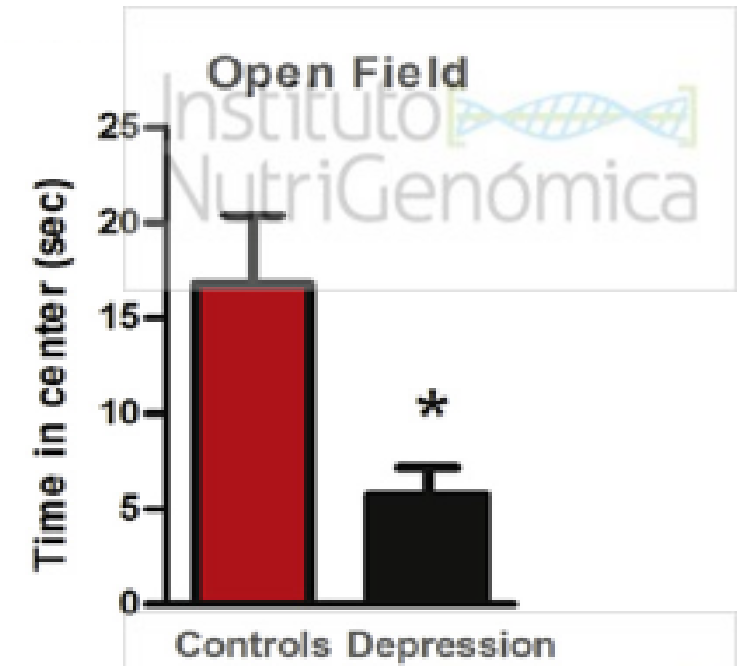
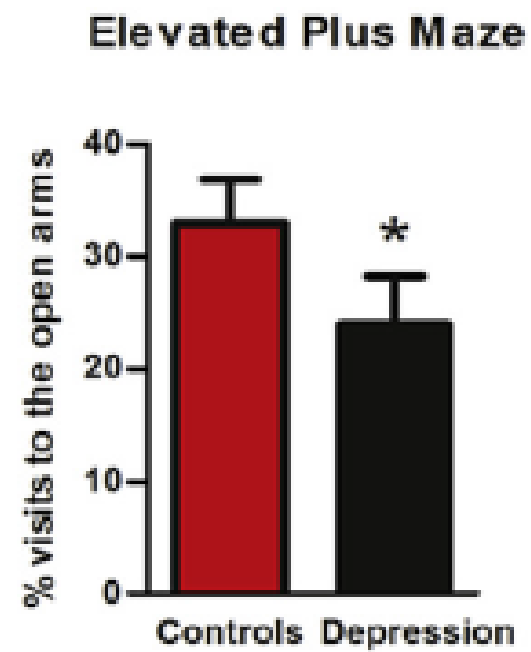
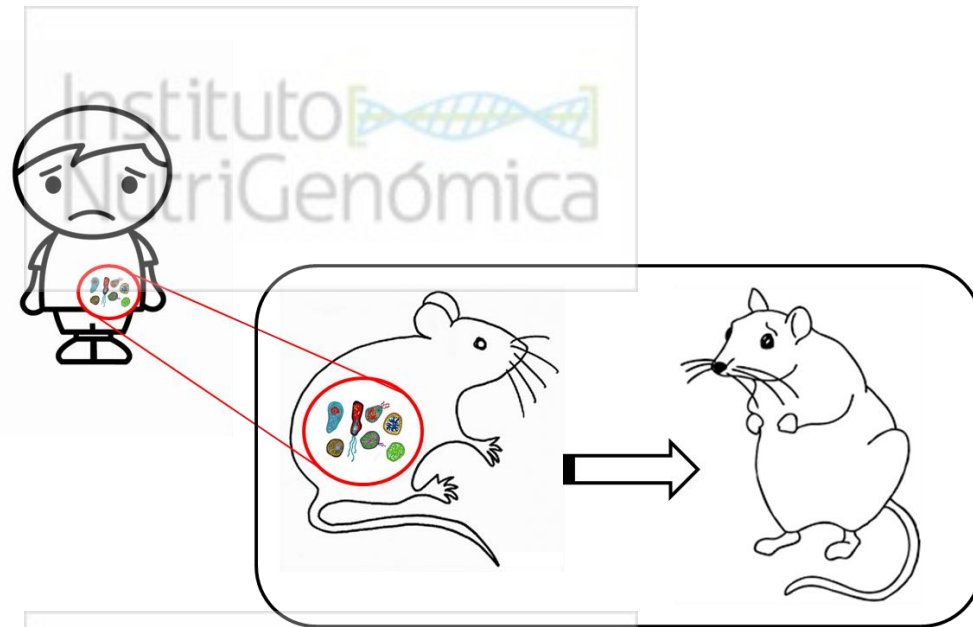
Kelly et al. Journal of Psychiatric Research, 2016, Vol 82: 109-118

Los ratones recolonizados presentan una alterada composición de la microbiota tras el transplante fecal



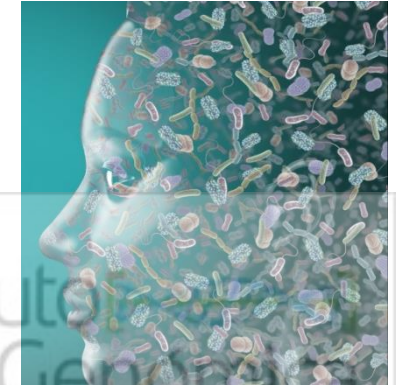
Kelly et al. Journal of Psychiatric Research, 2016, Vol 82: 109-118

Adquisición del fenotipo depresivo tras el transplante fecal



Kelly et al. Journal of Psychiatric Research, 2016, Vol 82: 109-118

MICROBIOTA Y ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO



1. Introducción

2. Eje “microbiota-intestino-cerebro”: papel de la microbiota en el desarrollo y fisiología del sistema nervioso

- Concepto eje “microbiota-intestino-cerebro”
- Vías de señalización
- Concepto de intestino permeable e implicación en los desórdenes neurológicos
- Modelos de estudio: importancia de los ratones axénicos para entender los mecanismos moleculares asociados
- Ventanas temporales de vulnerabilidad del sistema nervioso a la acción de la microbiota
- Importancia de la microbiota materna durante el período pre-natal y post-natal temprano

3. Microbiota y trastornos del Neurodesarrollo

- Trastorno del espectro autista

4. Microbiota y Trastornos Mentales

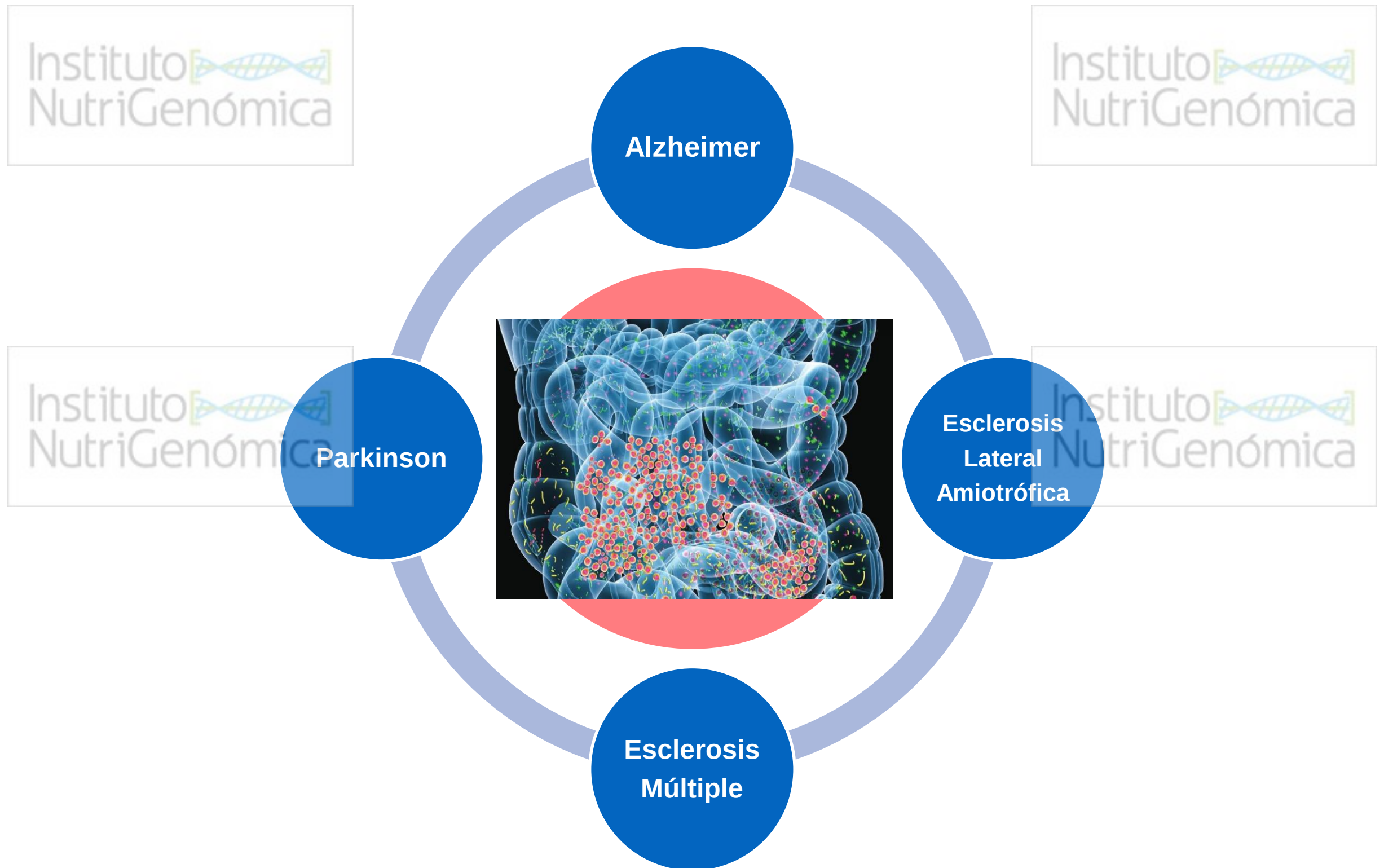
- Esquizofrenia
- Depresión

5. Microbiota y Desórdenes Neurodegenerativos

- Inflamación crónica asociada al envejecimiento e inestabilidad de la microbiota
- Enfermedad de Alzheimer
- Enfermedad de Parkinson
- Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)
- Esclerosis Múltiple (EM)

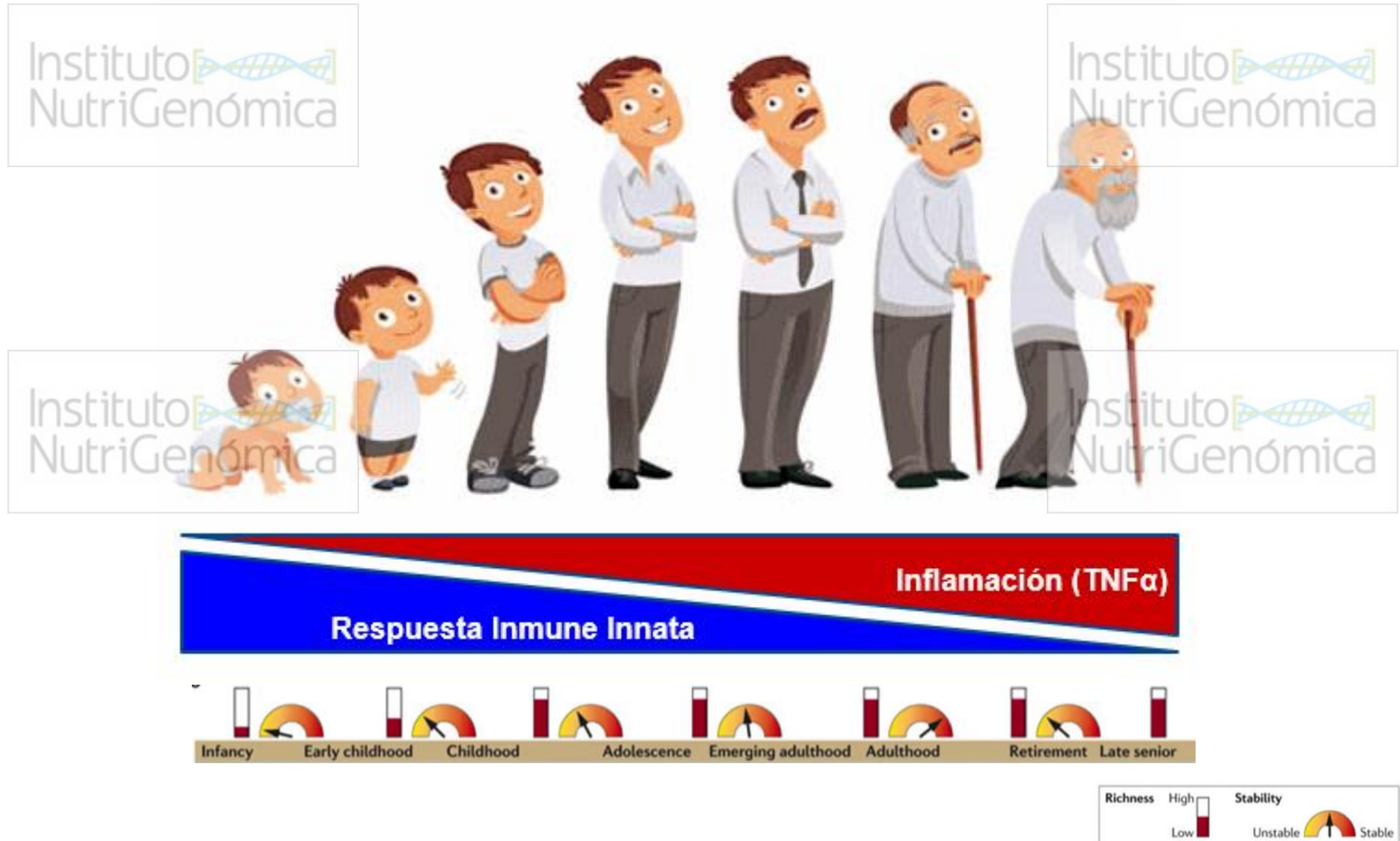
6. Modulación de la microbiota intestinal como estrategia terapéutica en las enfermedades del nervioso: uso de prebióticos y/o probióticos

MICROBIOTA Y DESÓRDENES NEURODEGENERATIVOS



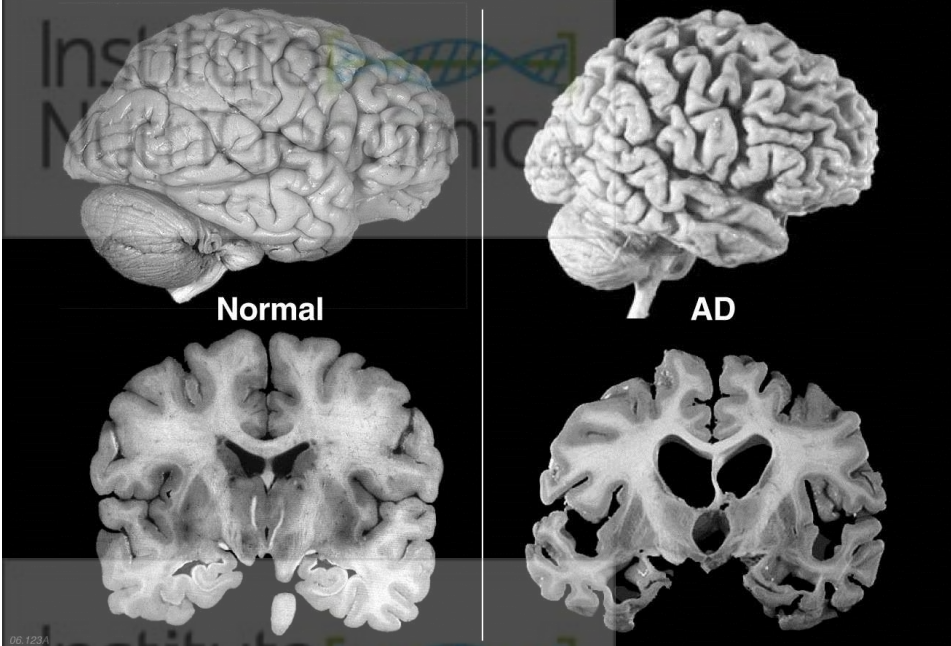
Trastornos degenerativos

“Inflamación Crónica e Inestabilidad de la Microbiota”

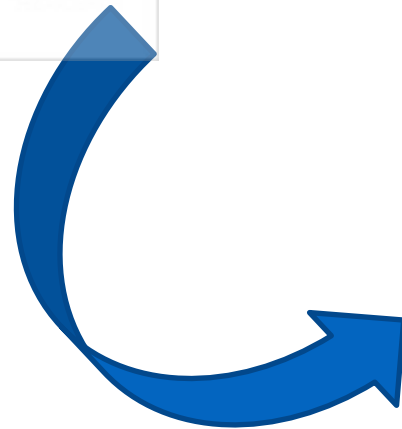


MICROBIOTA Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

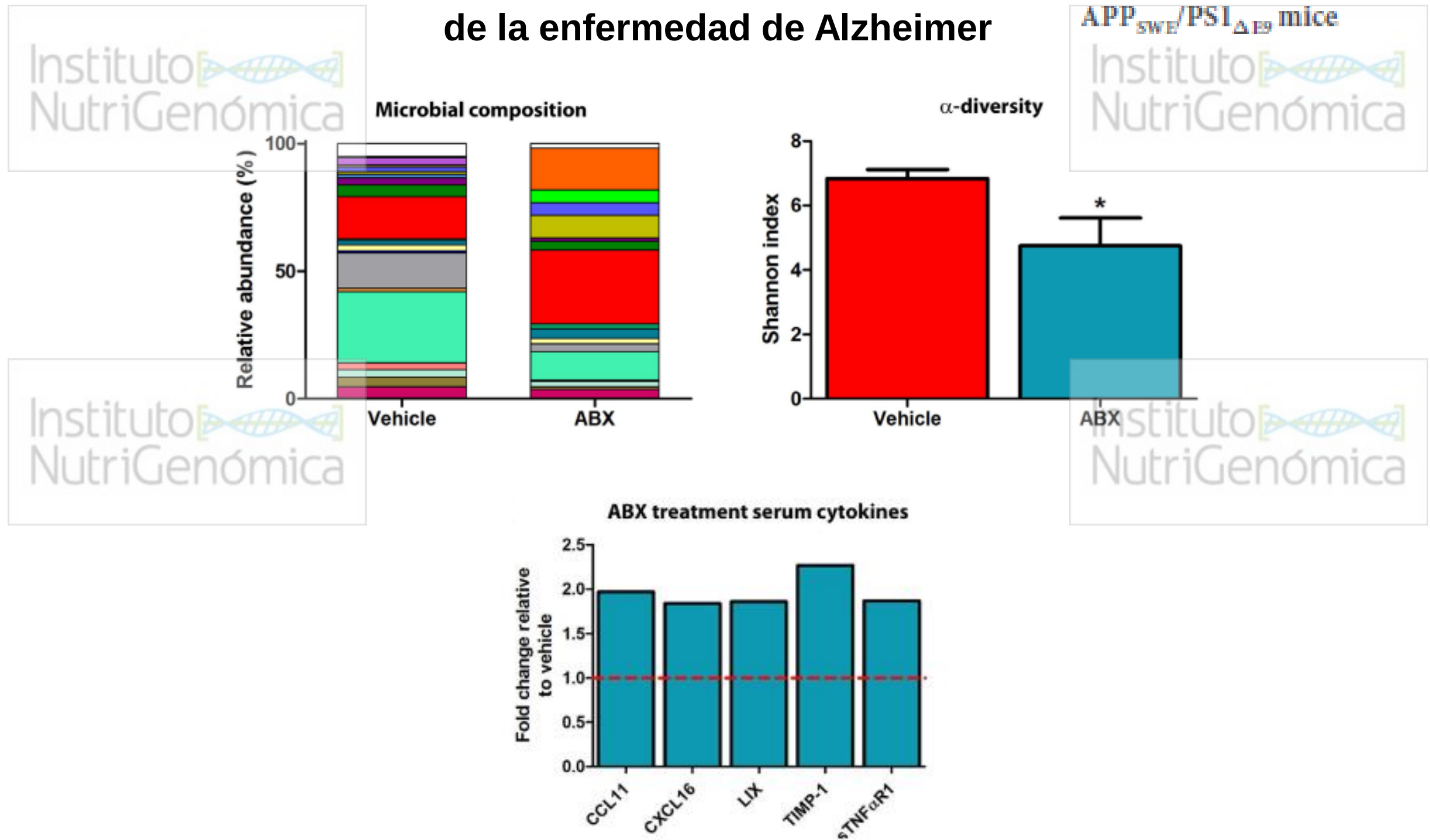
Brain Atrophy in Advanced Alzheimer's Disease



- Trastorno neurodegenerativo que se manifiesta con deterioro cognitivo y trastornos conductuales (pérdida de memoria a corto plazo)
- Anatómicamente aparecen estructuras neurofibrilares por agregación del beta-amiloide o Tau (placas seniles)
- Etología desconocida, aunque se cree que es un proceso priónico
 - Hipotesis colinérgica
 - Hipotesis Tau y beta-amiloide
 - Hipotesis de trastorno metabólico: hiperglicemia y resistencia a la insulina
 - Existen formas hereditarias: mutaciones (APP, presenilina 1,2)

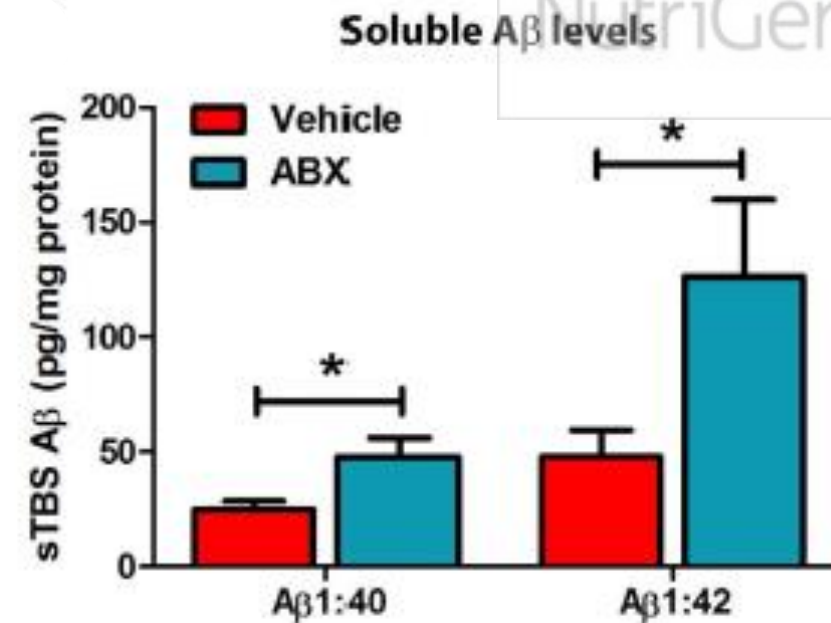
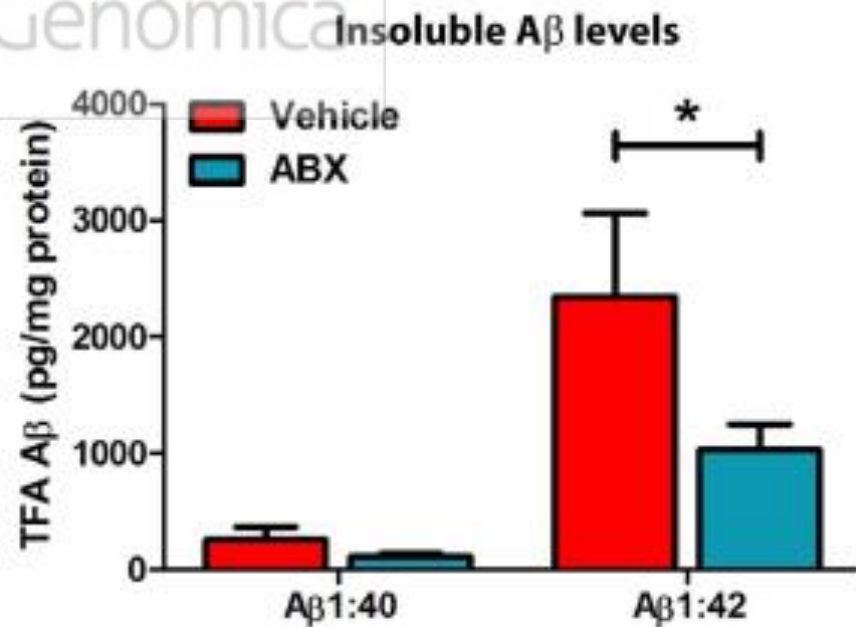
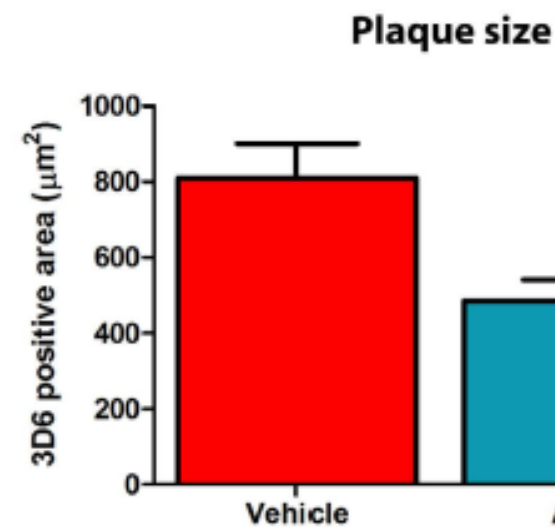
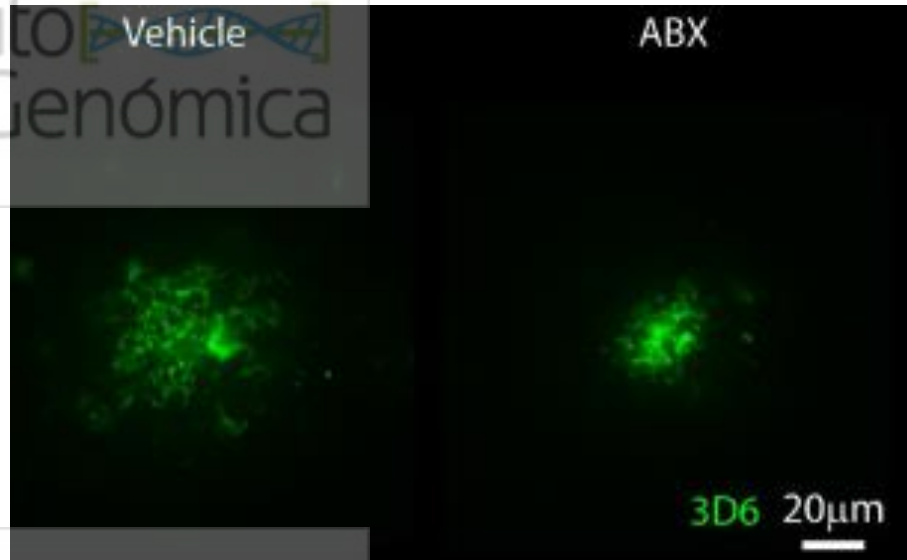


Las perturbaciones en la diversidad de la microbiota intestinal inducida por antibióticos influye en la neuroinflamación y amiloidosis en un modelo murino de la enfermedad de Alzheimer



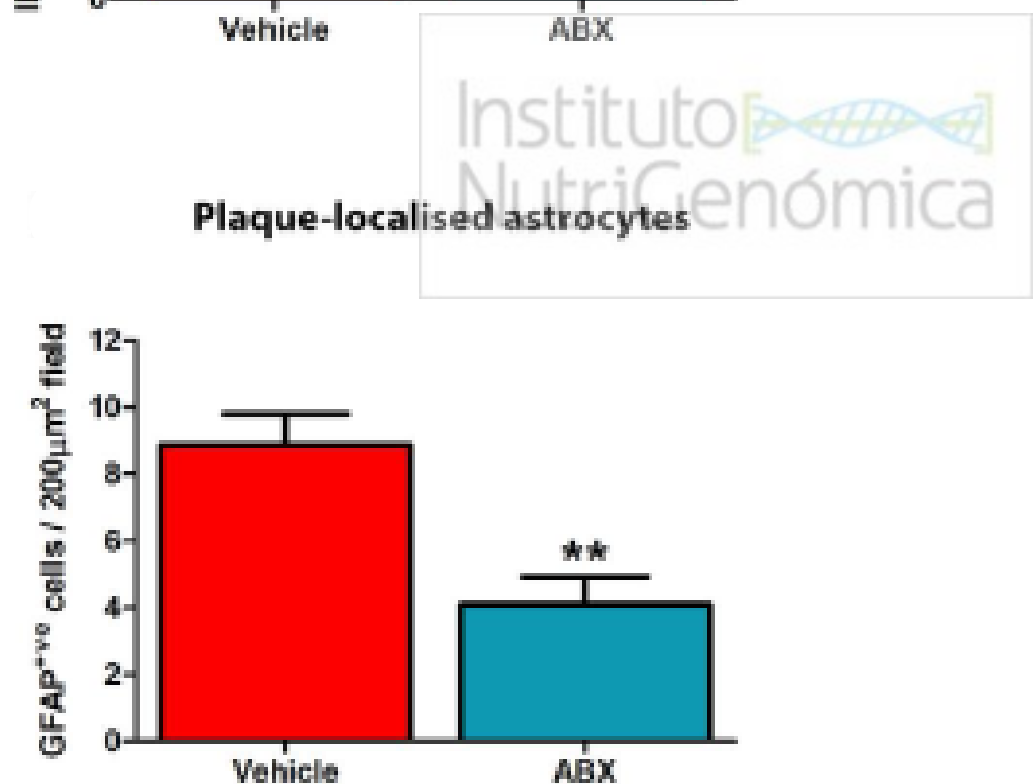
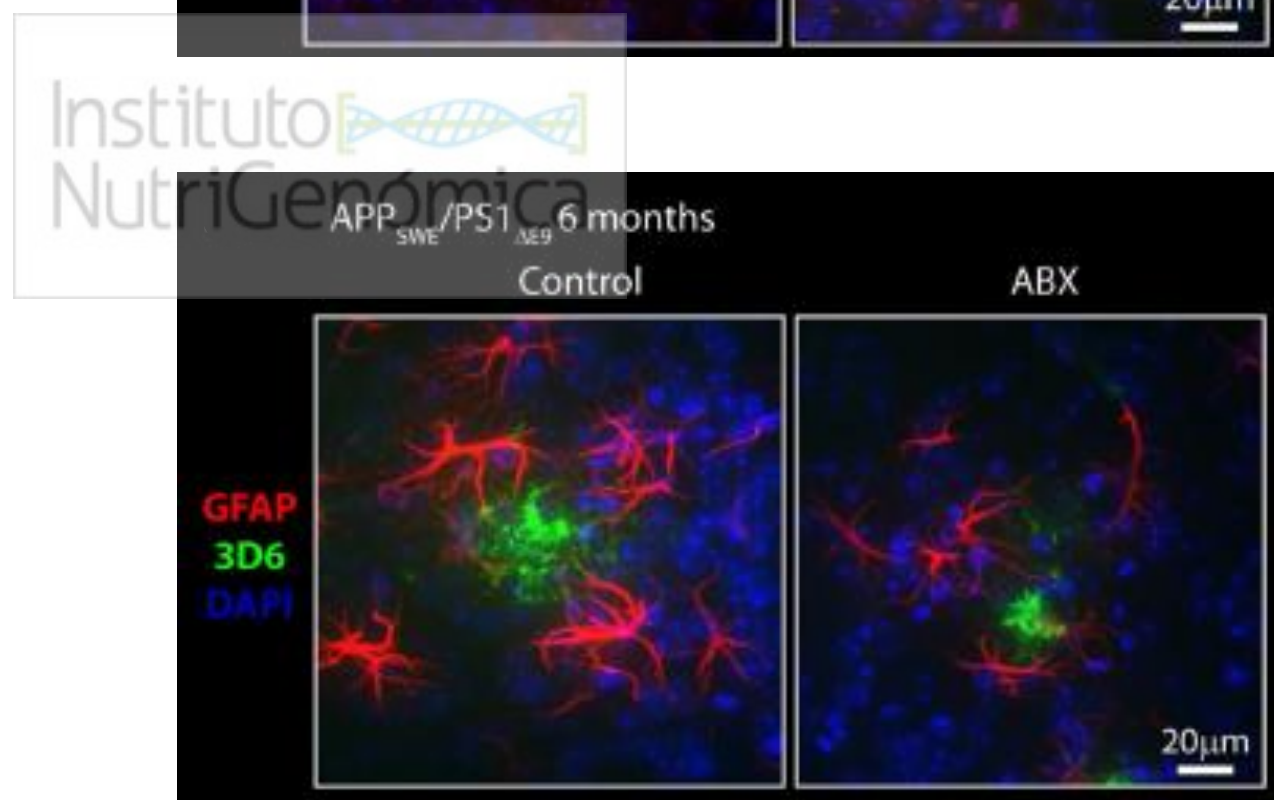
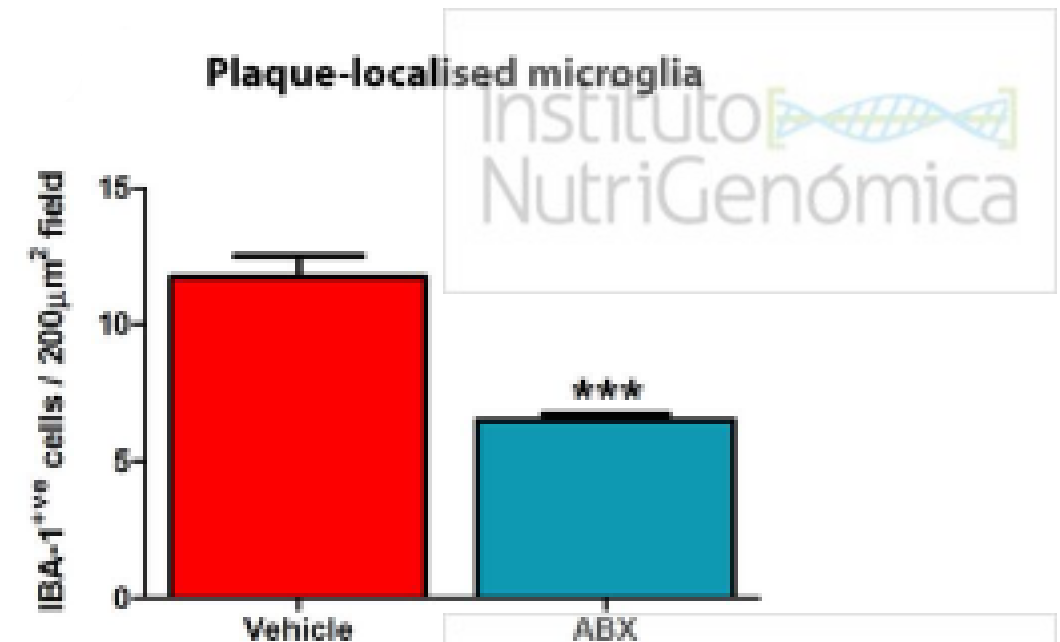
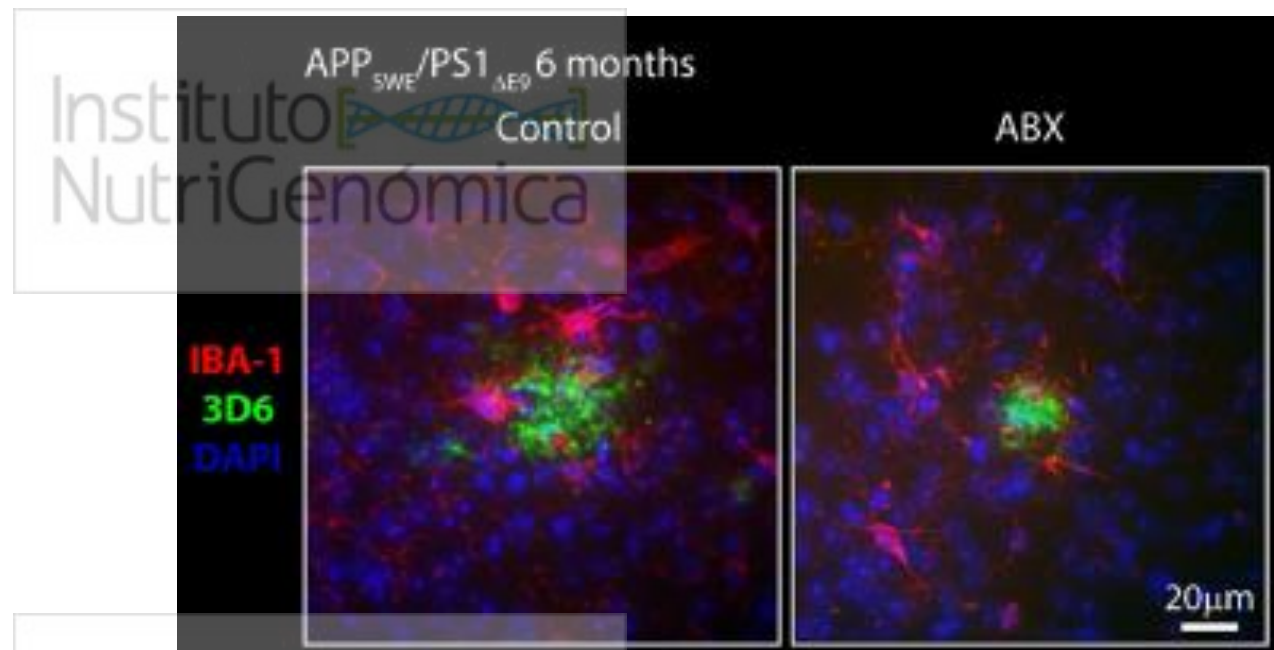
Minter et al. Scientific Reports, 2016. Jul 21;6:30028 doi: 10.1038/srep30028

Los ratones tratados presentan un menor tamaño de placa, asociado a una mayor cantidad de niveles solubles de beta-amiloide



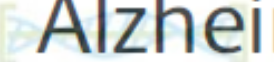
Minter et al. Scientific Reports, 2016. Jul 21;6:30028 doi: 10.1038/srep30028

La perturbación de la microbiota se relaciona con una menor infiltración de microglía y astrocitos en la placa amiloide



Minter et al. Scientific Reports, 2016. Jul 21;6:30028 doi: 10.1038/srep30028

Serum IgG Antibody Levels to Periodontal Microbiota Are Associated with Incident

Instituto  Alzheimer Disease
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

- **Altos niveles de anti-*A. naeslundii* (>640 ng/ml) se relacionó con alto riesgo de Alzheimer (HR=2,0, 95%:1,1-3,8)**
- **Altos niveles de anti-*E. nodatum* IgG (>1755 ng/ml) se relacionó con bajo riesgo de padecer la enfermedad (HR=0,5, 95%CI:0,2-0,9)**

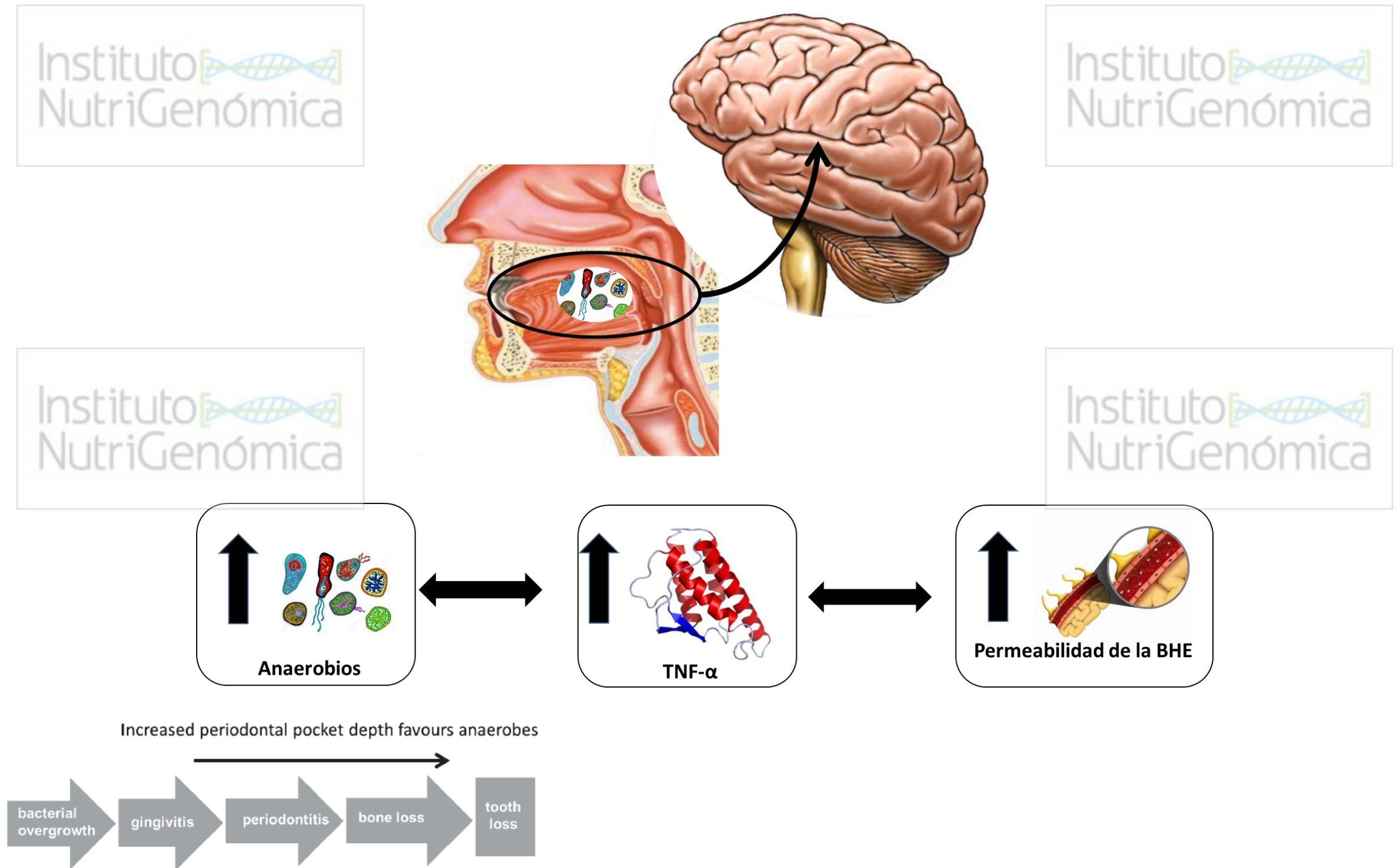
Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

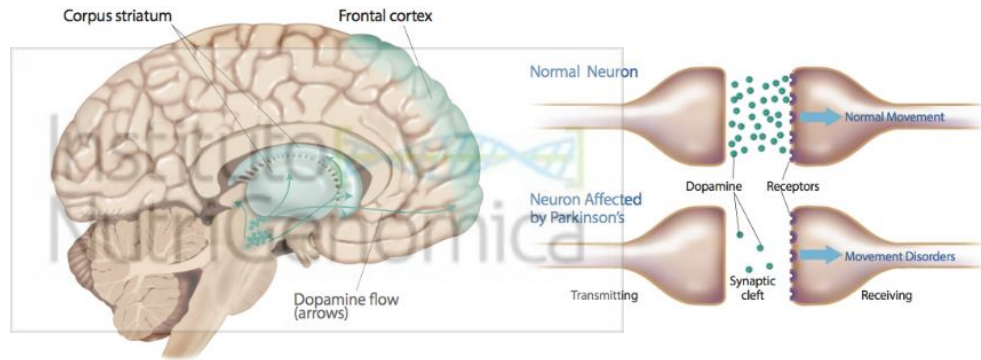
Noble et al. PLoS One, 2014. Dec 18;9(12):e114959. doi: 10.1371/journal.pone.0114959

Nexo entre el Microbioma Oral, Envejecimiento y la Enfermedad de Alzheimer

Shoemark and Allen. Journal of Alzheimer's Disease, 2015. 43:725-738



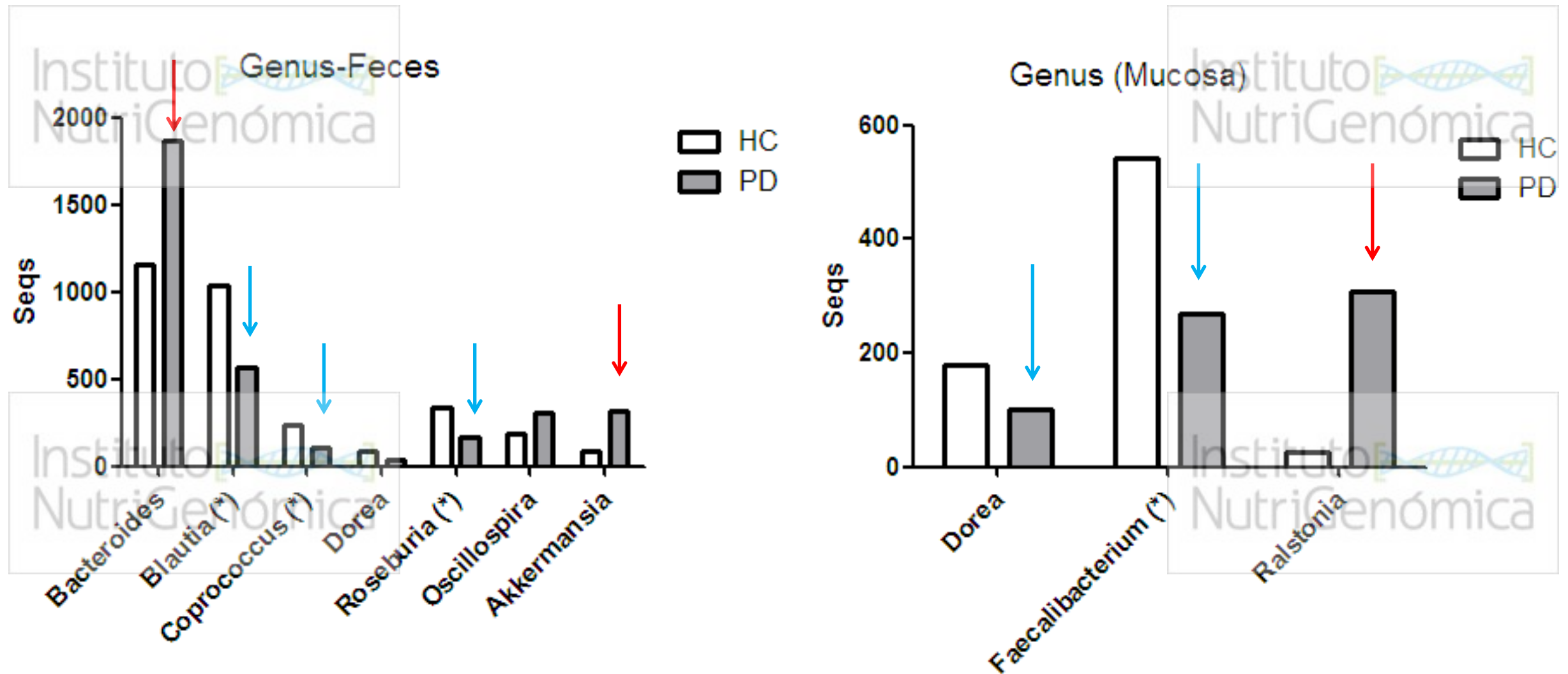
MICROBIOTA Y ENFERMEDAD DE PARKINSON



- Trastorno neurodegenerativo caracterizado por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra.
- Característica manifestación de agregados de α -sinucleína en los llamados Cuerpos de Lewy
- Los afectados presentan alteraciones cognitivas, emocionales y autónomas. Los síntomas más comunes son el temblor en reposo, hipertonía muscular, bradicinesia, pérdida de reflejos posturales y temblor cefálico segmentario entre otros.
- Etiología desconocida, posiblemente multifactorial.



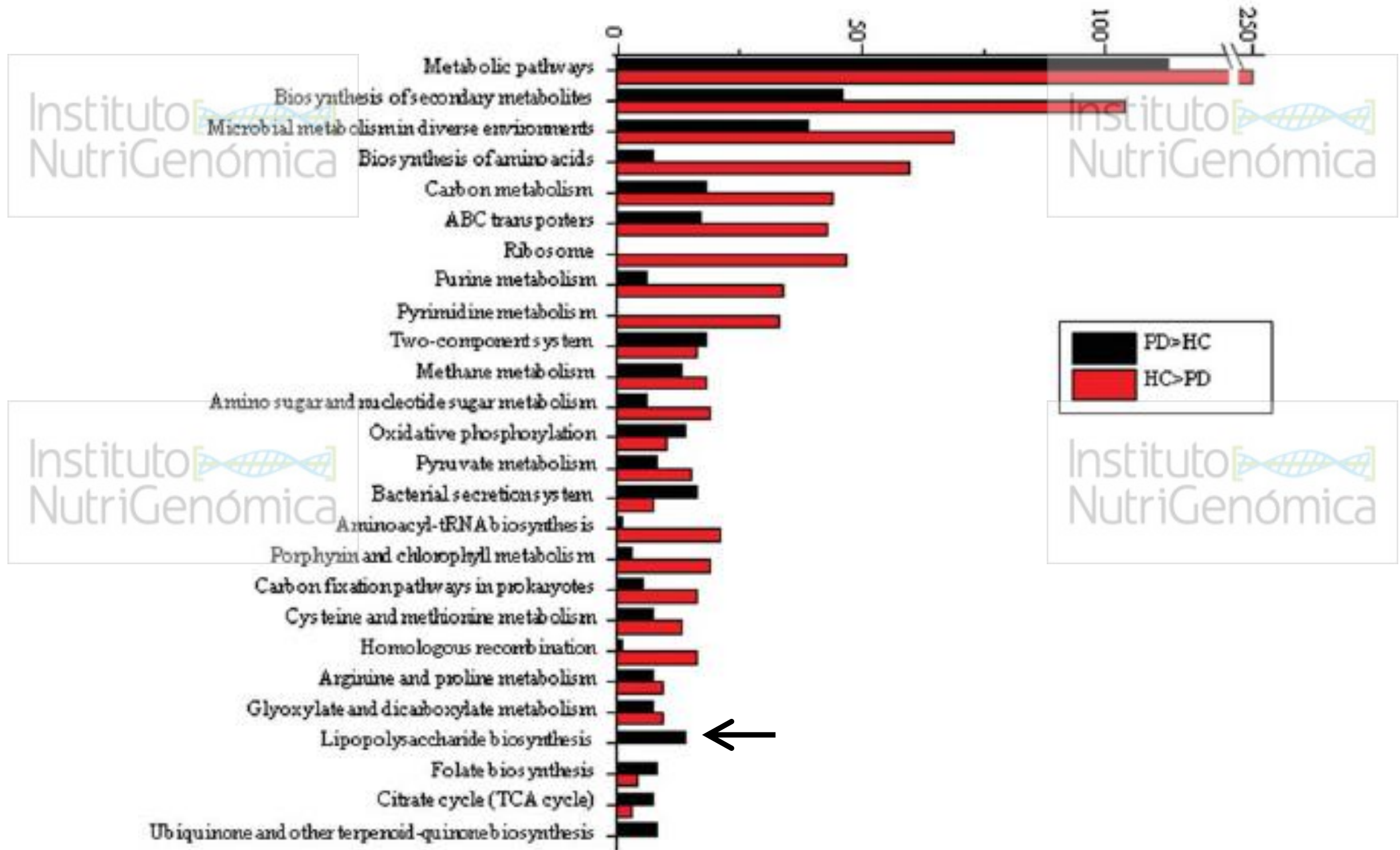
Composición bacteriana colónica en la enfermedad de Parkinson



Disminución de bacterias productoras de butirato en las heces e incremento de bacterias proinflamatorias en la mucosa colónica

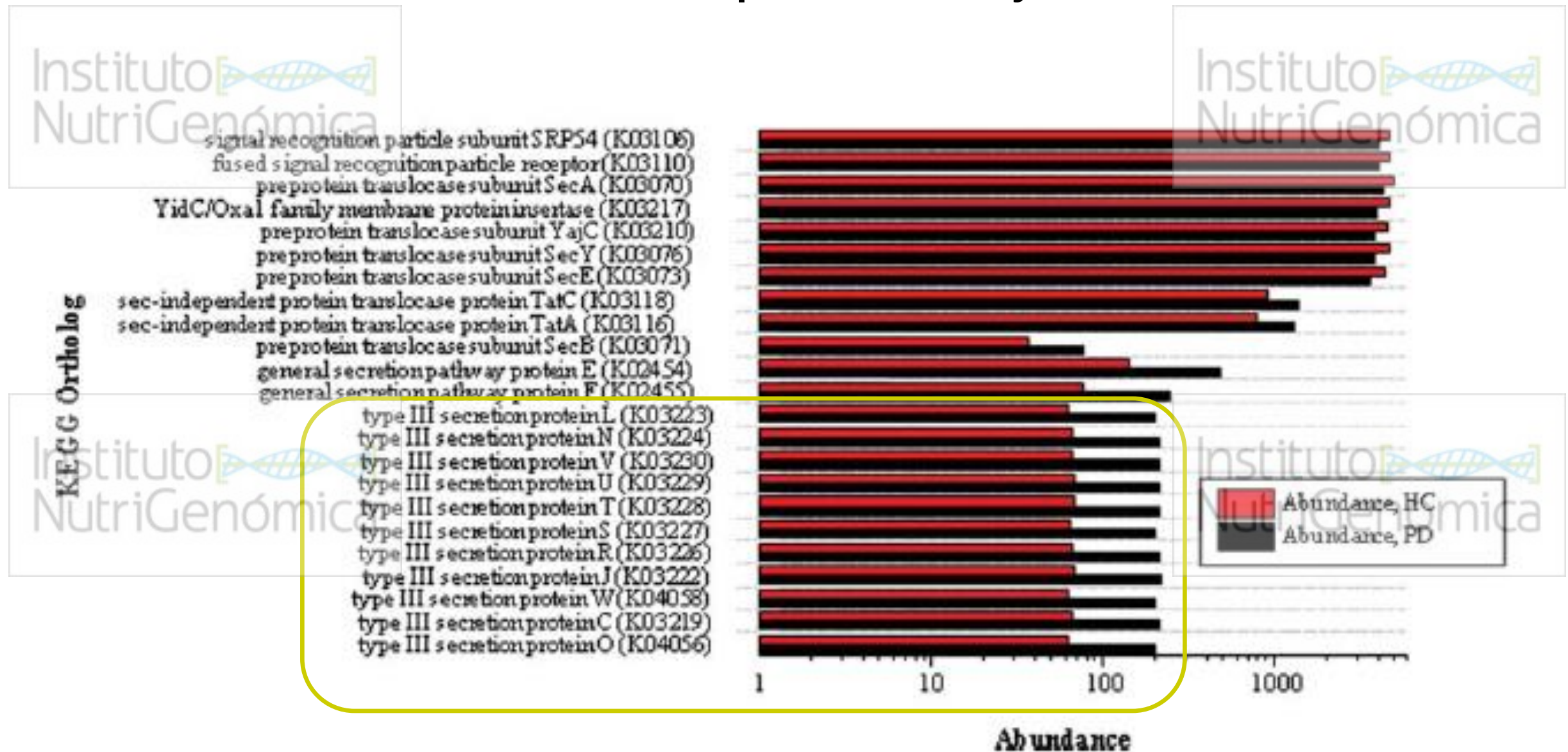
Keshavarzian et al. Movement Disorder, 2015. 30(10): 1351-1360

Número de KOs significativamente más abundantes en HC o PD



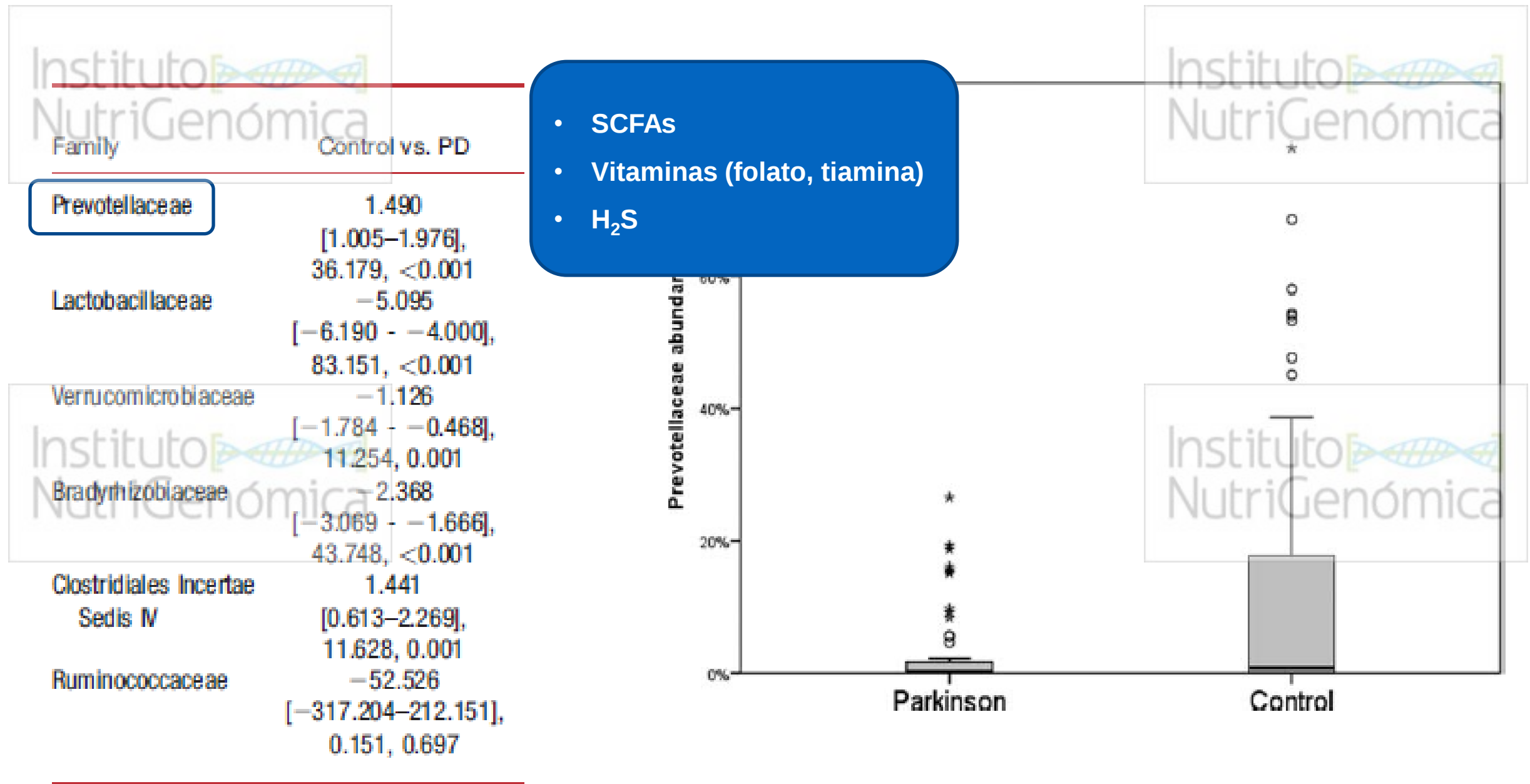
Keshavarzian et al. Movement Disorder, 2015. 30(10): 1351-1360

Disminución de genes implicados en el metabolismo y aumento de los relacionados con la síntesis de polisacáridos y secreción bacteriana



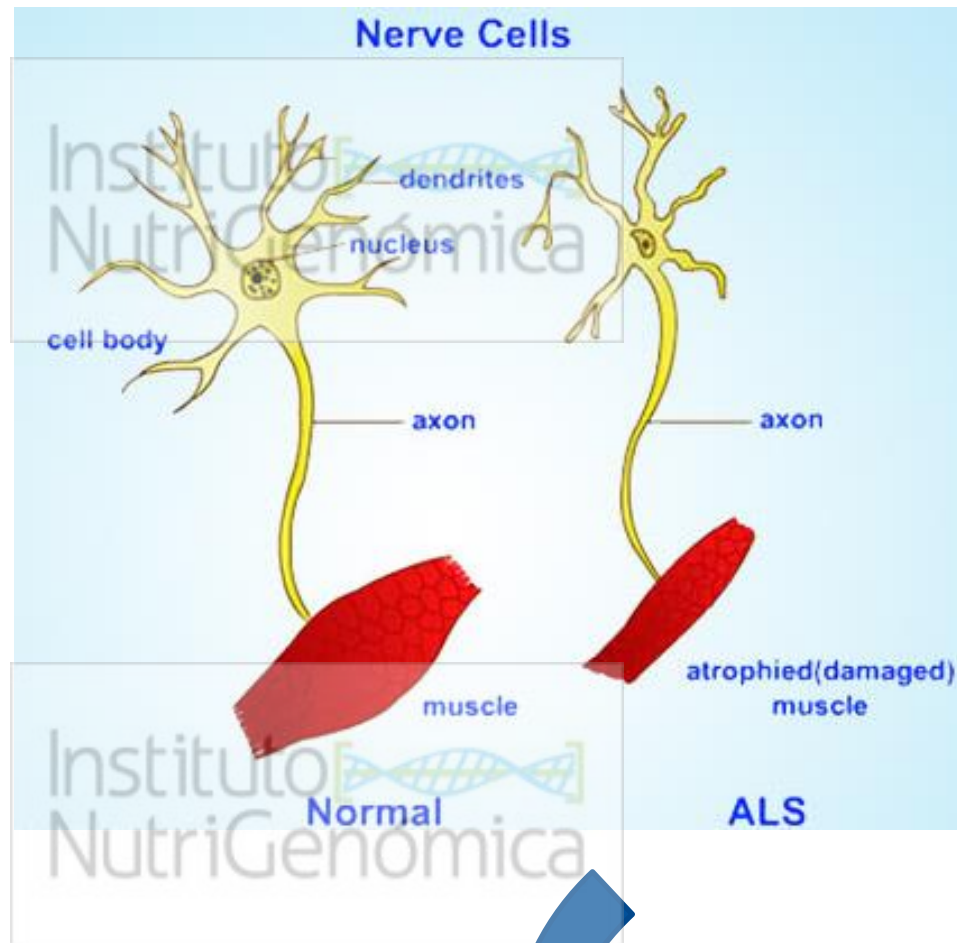
Keshavarzian et al. Movement Disorder, 2015. 30(10): 1351-1360

Relación de la microbiota intestinal con el fenotipo clínico de la Enfermedad de Parkinson



Scherpejan et al. Movement Disorder, 2015. 30(3): 350-358

MICROBIOTA Y ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

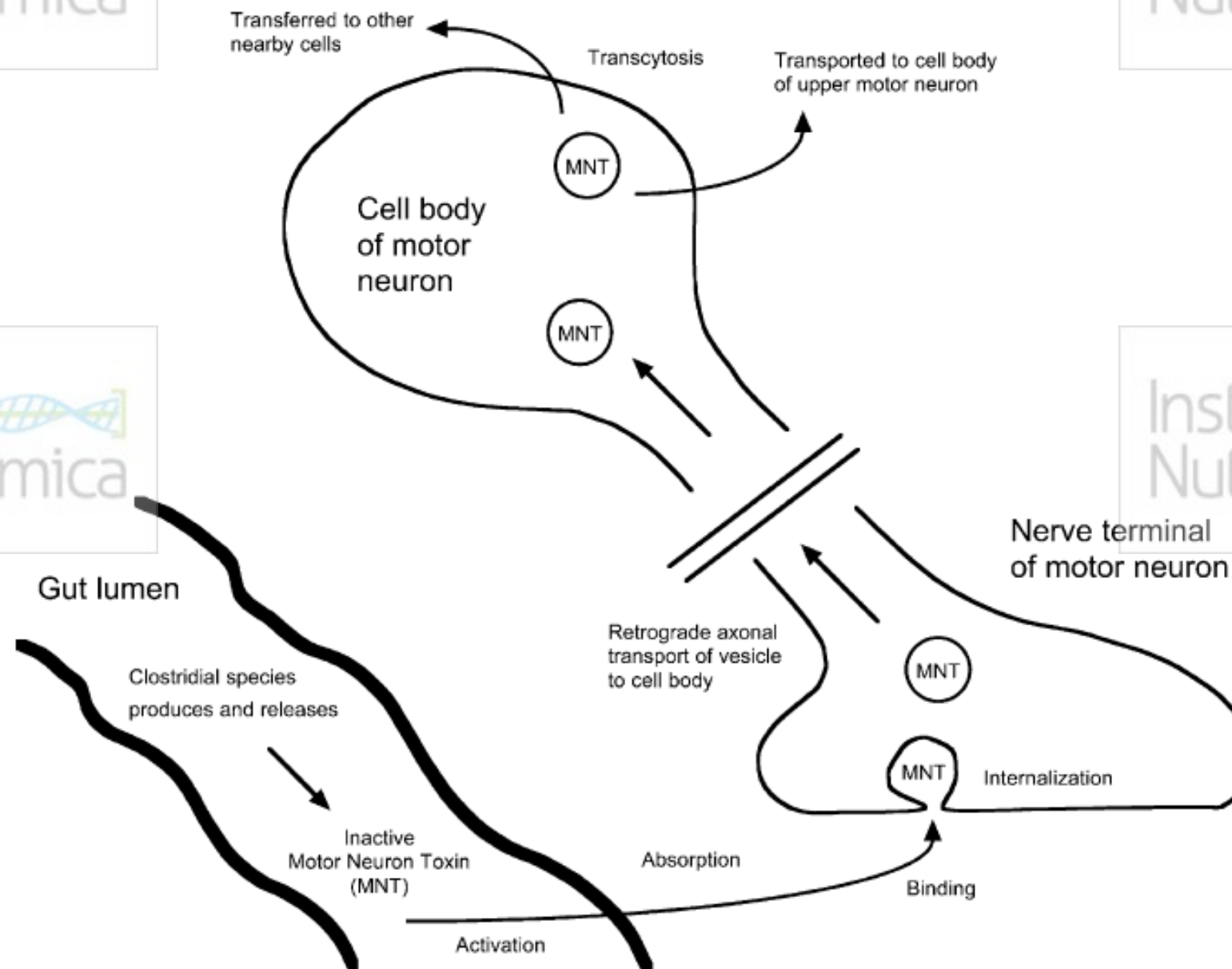


- Trastorno neurodegenerativo caracterizado por la pérdida progresiva de neuronas motoras de la corteza, el tronco y la médula espinal.
- Los afectados sufren atrofia progresiva y debilidad de músculos esqueléticos, espinales y bulbares, que termina en la muerte.
- Existen variantes: atrofia muscular espinal juvenil e infantil, esclerosis lateral primaria, atrofia muscular progresiva espinobulbar.
- Etiología desconocida, posiblemente MULTIFACTORIAL.
 - Familiar (5-10%): SOD, TARDBP, C9orf72
 - Esporádica (90-95%)



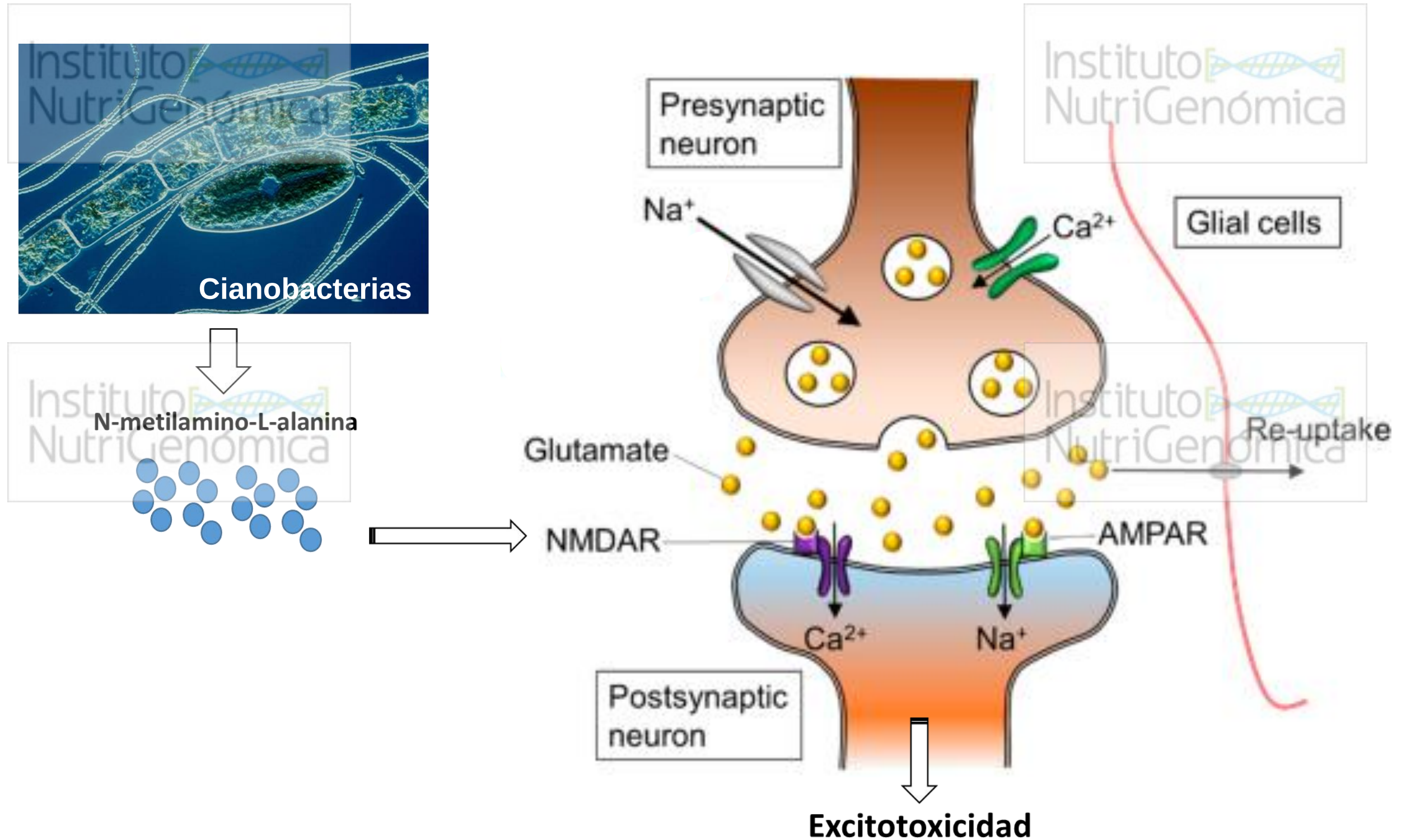
Hypothesis: A motor neuron toxin produced by a clostridial species residing in gut causes ALS

W.T. Longstreth Jr.^{a,b,c,*}, J.S. Meschke^d, S.K. Davidson^e, L.M. Smoot^e,
J.C. Smoot^e, T.D. Koepsell^{b,c,f}



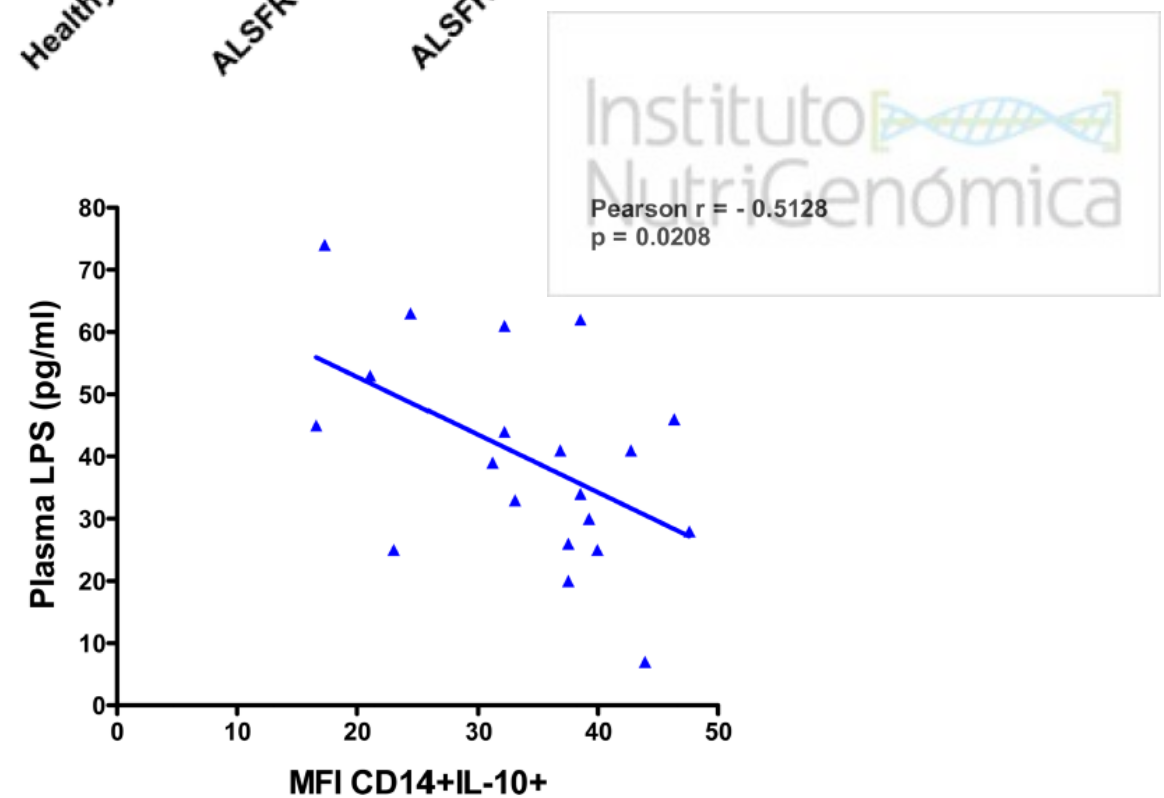
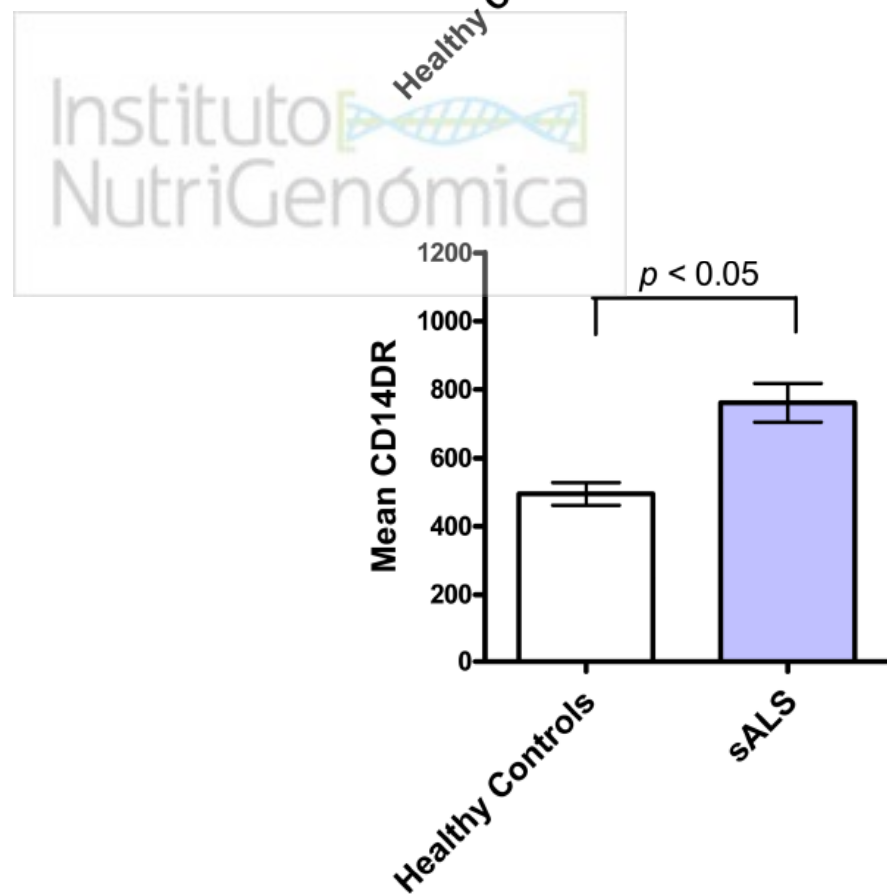
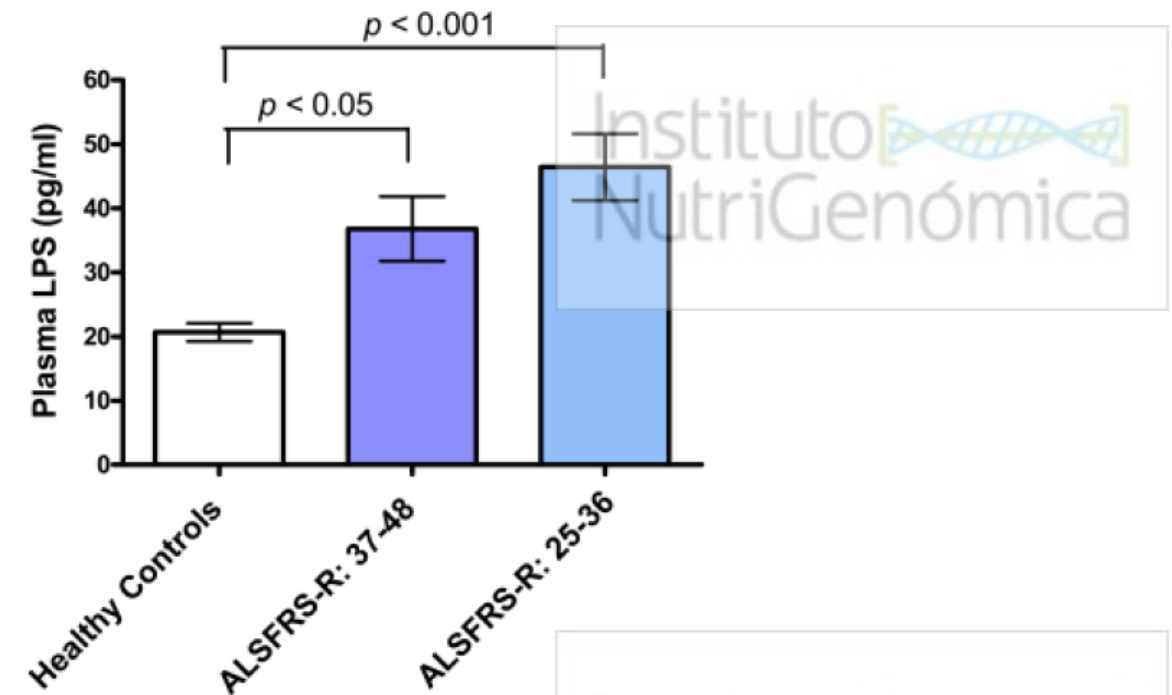
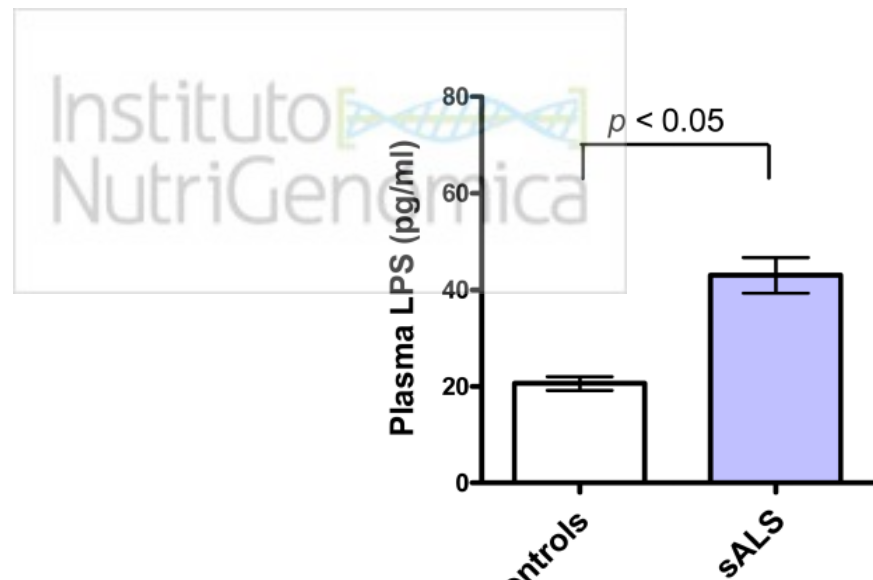
Longstreth et al. Medical Hypotheses (2005) 64, 1153-1156

Hypothesis: Gut as source of motor neuron toxin in the development of ALS



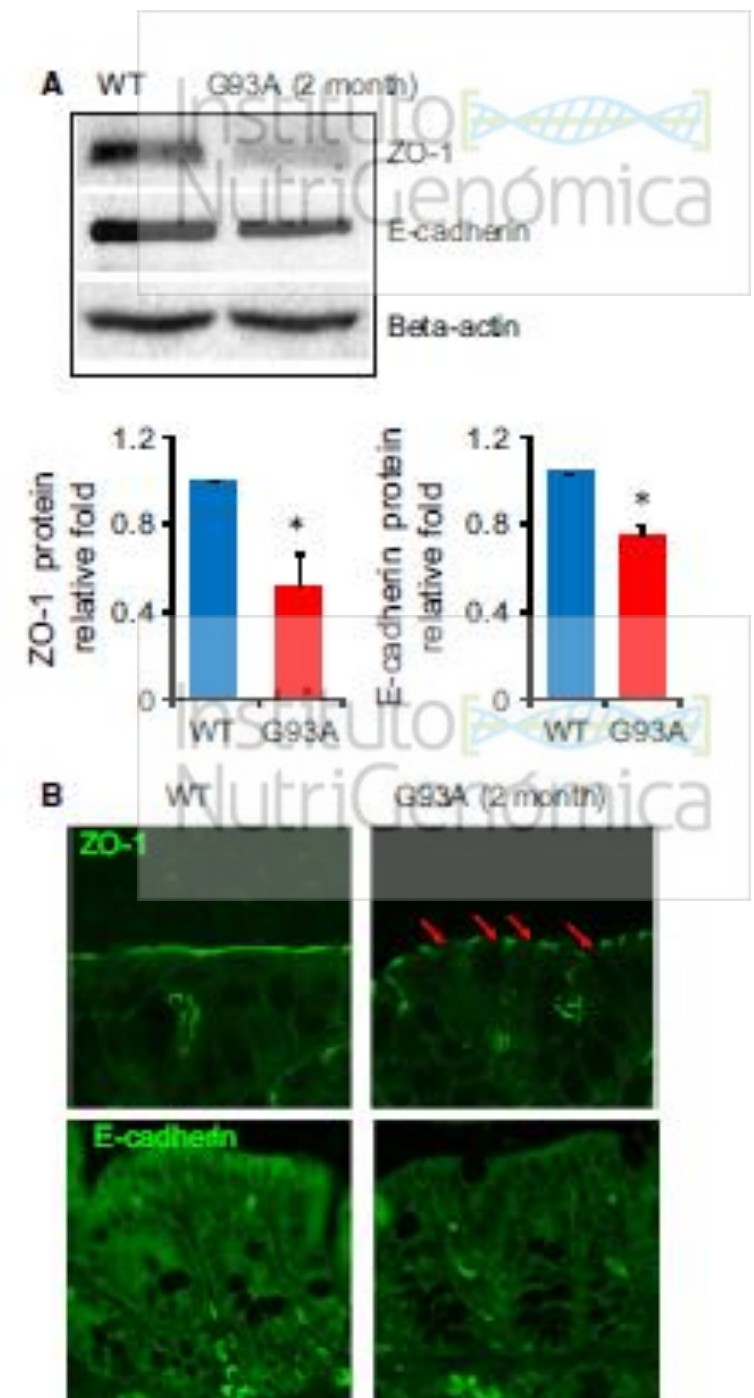
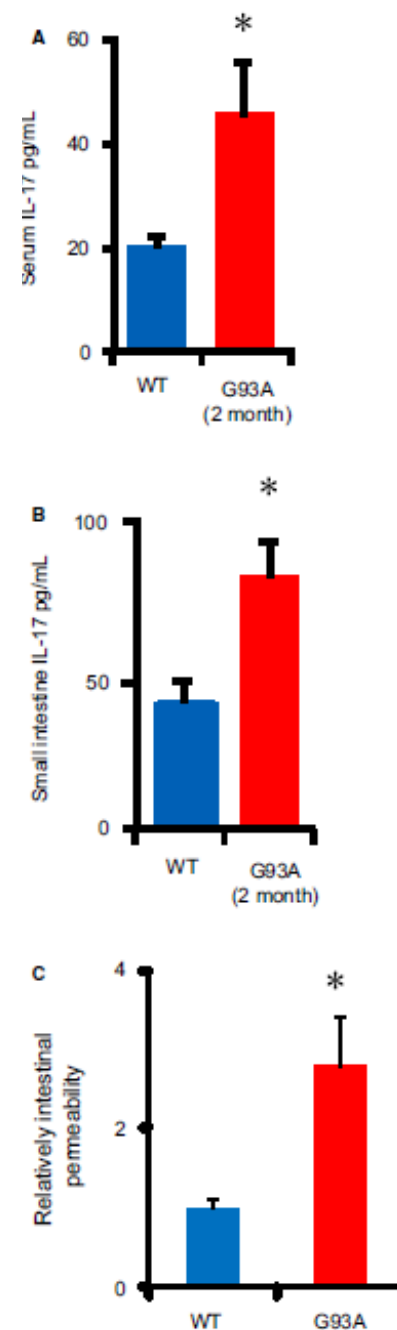
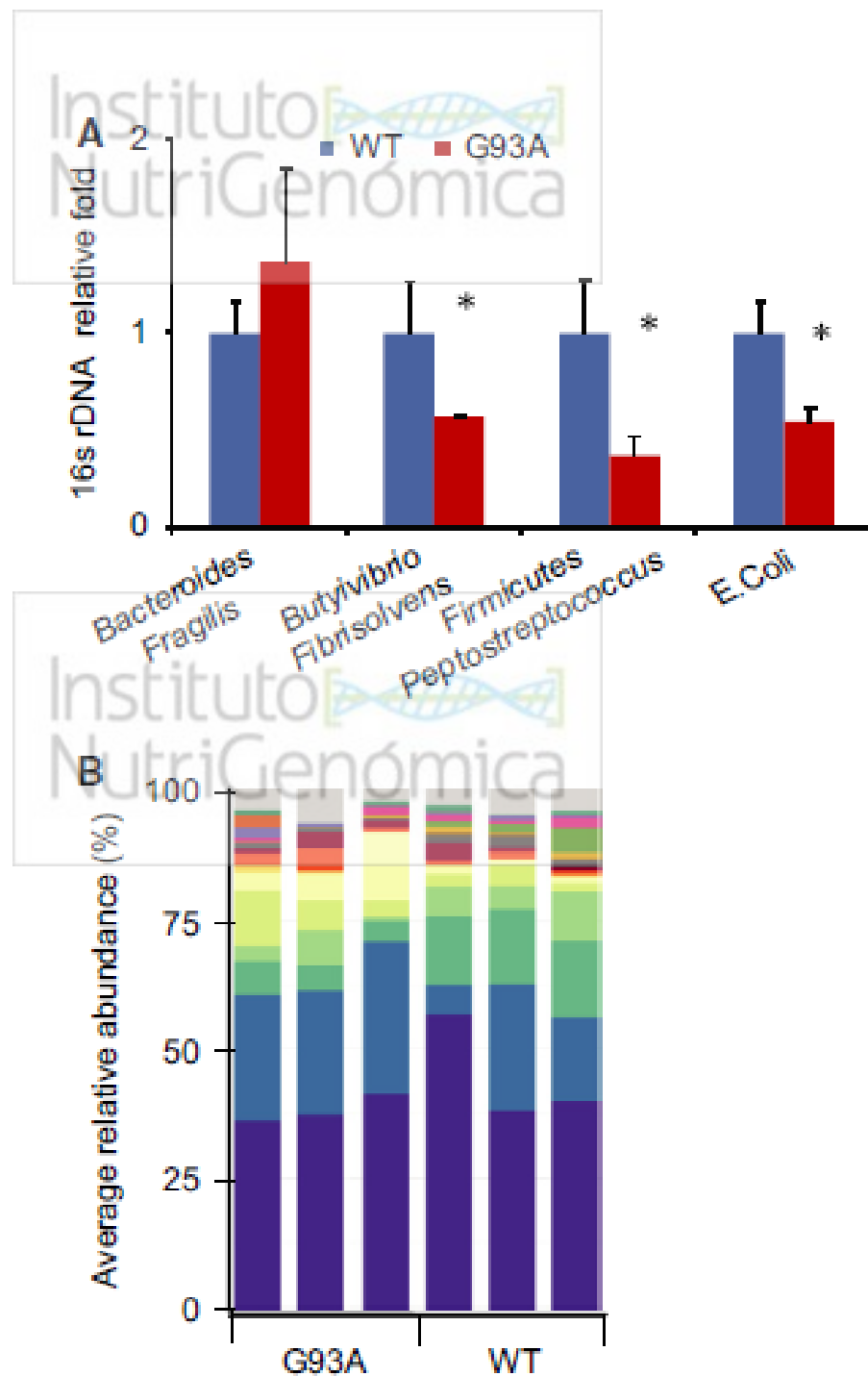
Kaneko and Hachiya. Med Hypotheses 2006, 66(2):438-9

Endotoxemia circulante y activación del sistema inmune en la ELA esporádica



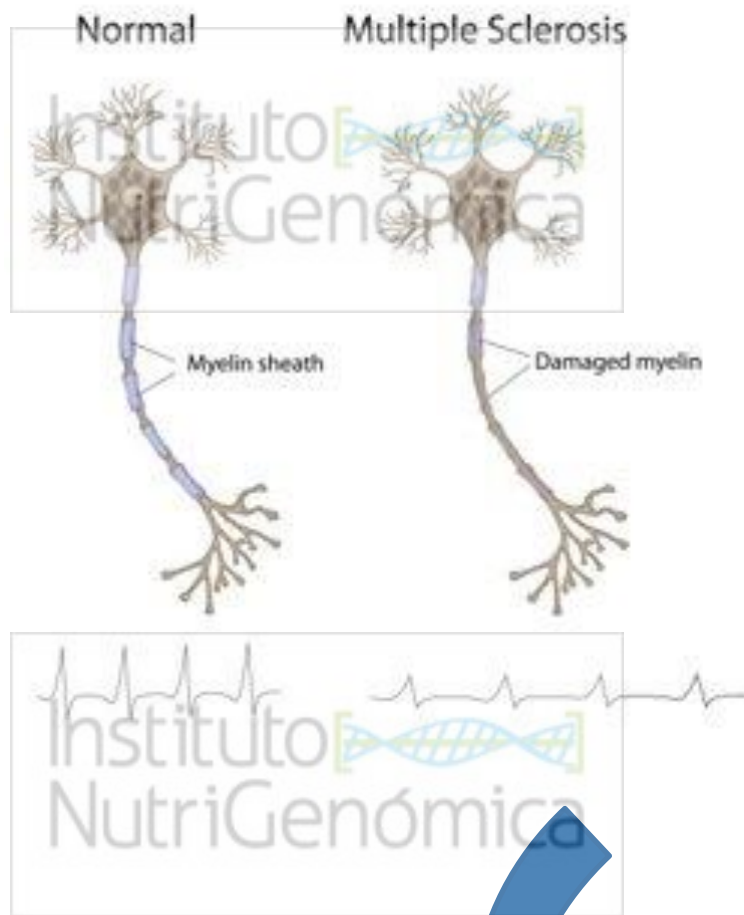
Zhang et al. Journal Neuroimmunology , 2009. 3; 206 (1-2): 121-124

Intestino permeable y alteración del microbioma en un modelo de Esclerosis Lateral Amiotrófica (SOD^{G93A})



Wu et al. Physiol Rep , 2015

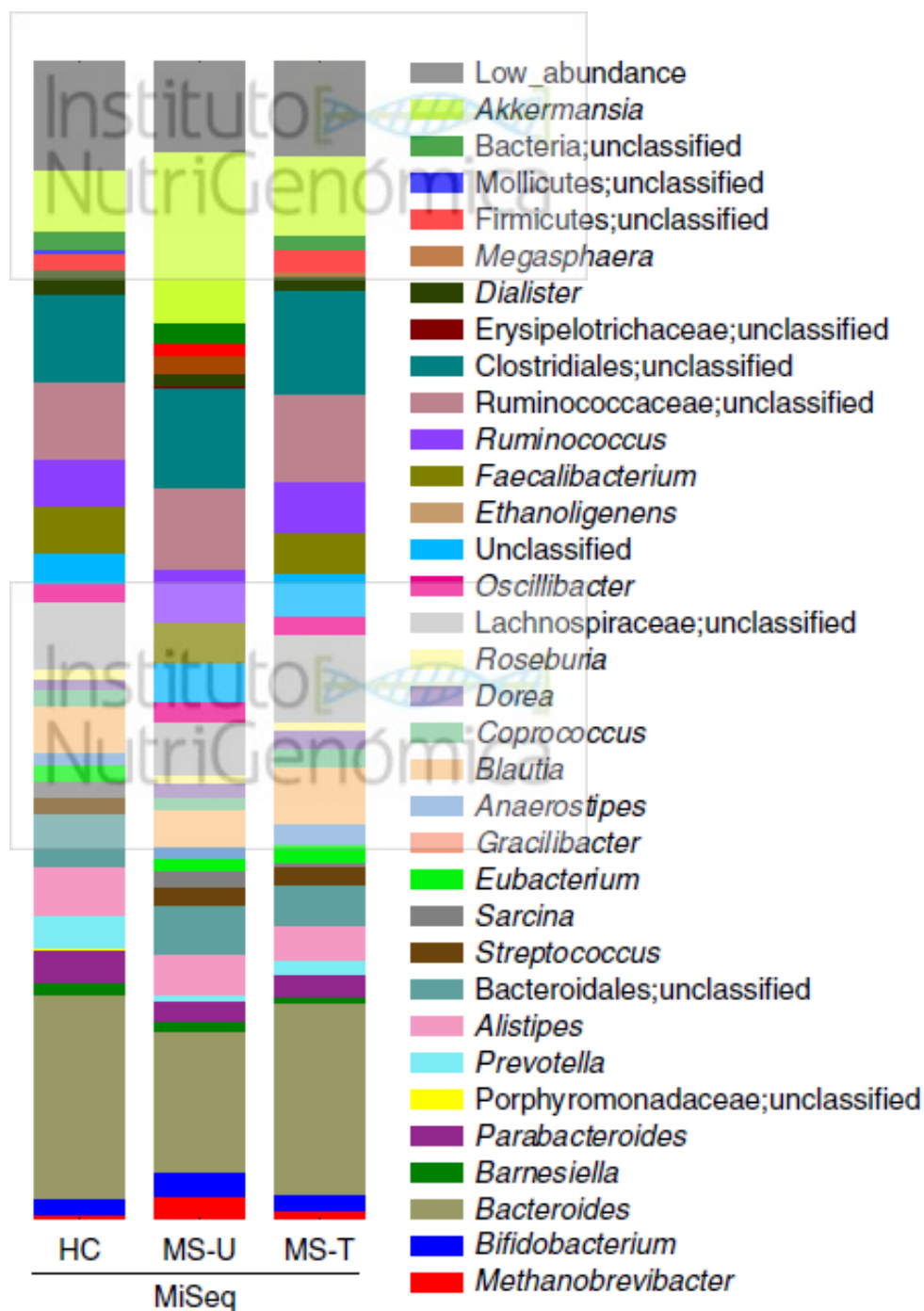
MICROBIOTA Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE



- **Enfermedad crónica del Sistema Nervioso Central de carácter autoinmune, que afecta a la mielina del cerebro y de la médula espinal.**
- **Problemas de coordinación, equilibrio, debilidad muscular, alteraciones de la vista, dificultades para pensar y memorizar, sensación de picazón, entumecimientos...**
- **Etiología desconocida**
 - **Factores genéticos: 200 genes identificado**
 - **Factores ambientales: tabaquismo, falta de vitamina D**

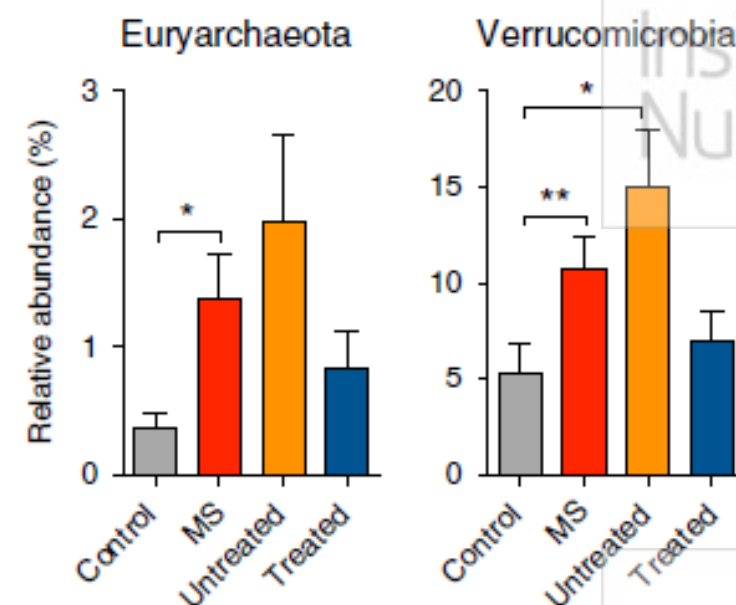


Alteraciones de la microbiota intestinal humana en Esclerosis Múltiple



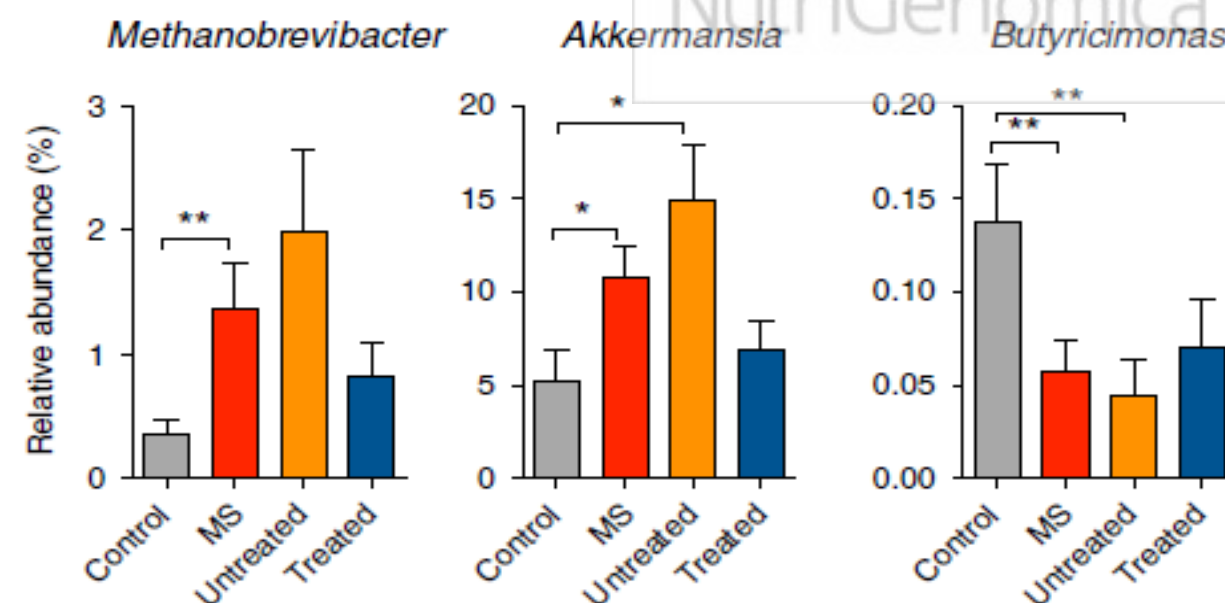
Phylum

MiSeq



Genus

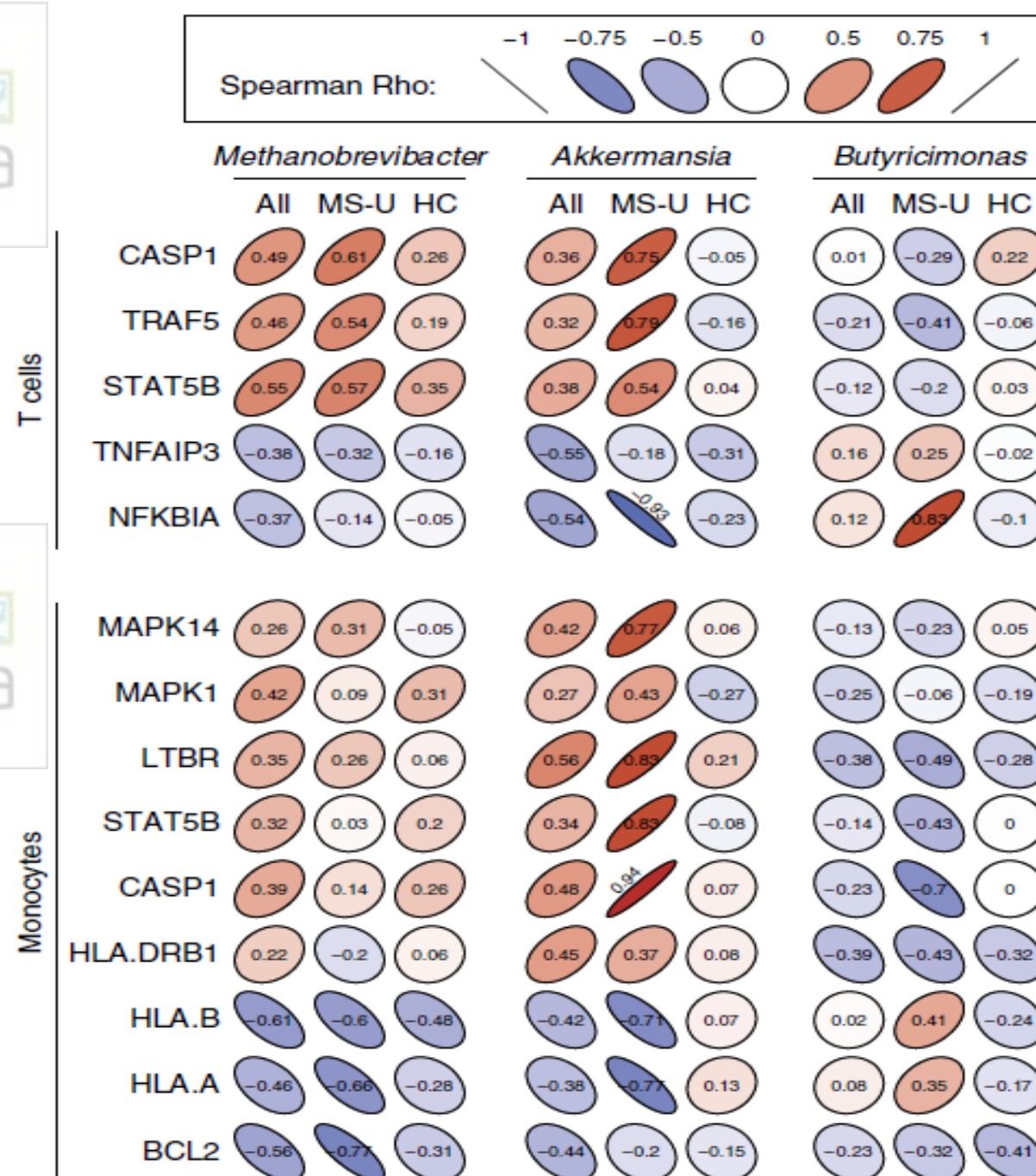
MiSeq



Jangi et al. Nature Communication, 2016. Jun 18; 7:12015 doi: 10.1038/ncomms12015

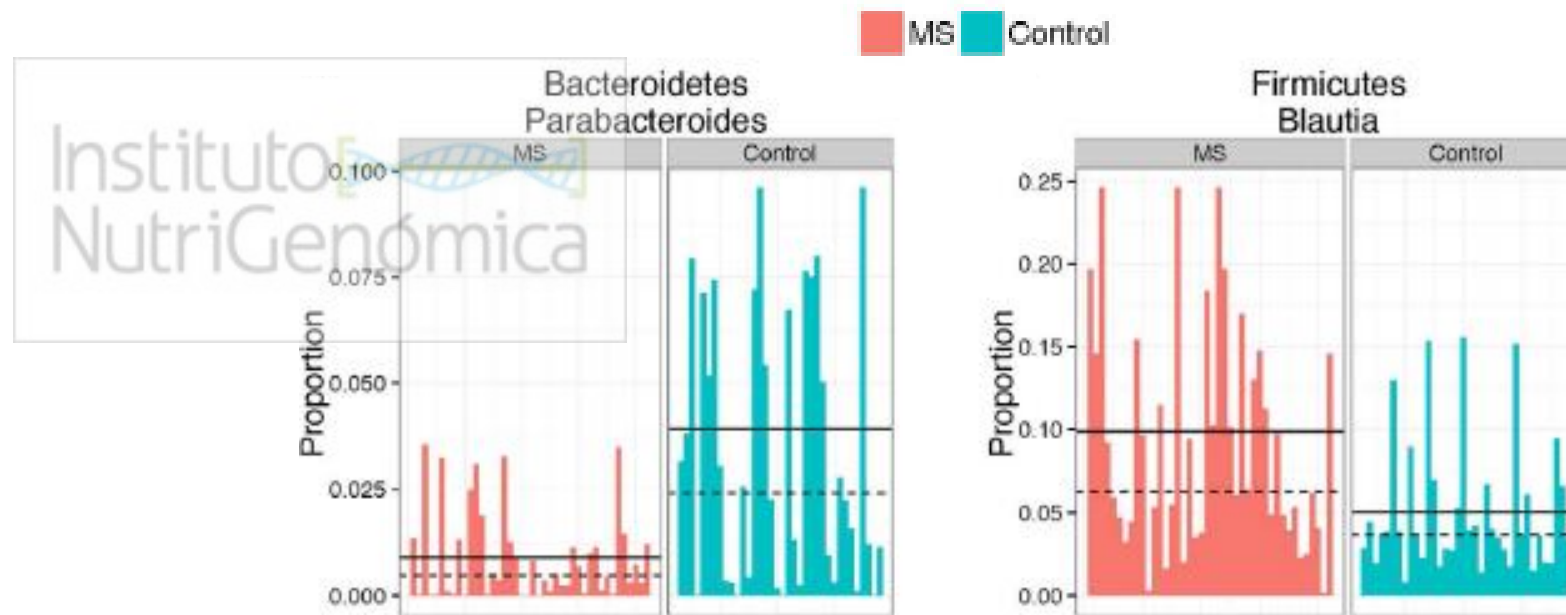
Correlación de la microbiota fecal diferencial de pacientes con Esclerosis

Múltiple y su fenotipo inflamatorio



Jangi et al. Nature Communication, 2016. Jun 18; 7:12015 doi: 10.1038/ncomms12015

Diferencias en la microbiota fecal humana en la Esclerosis Múltiple

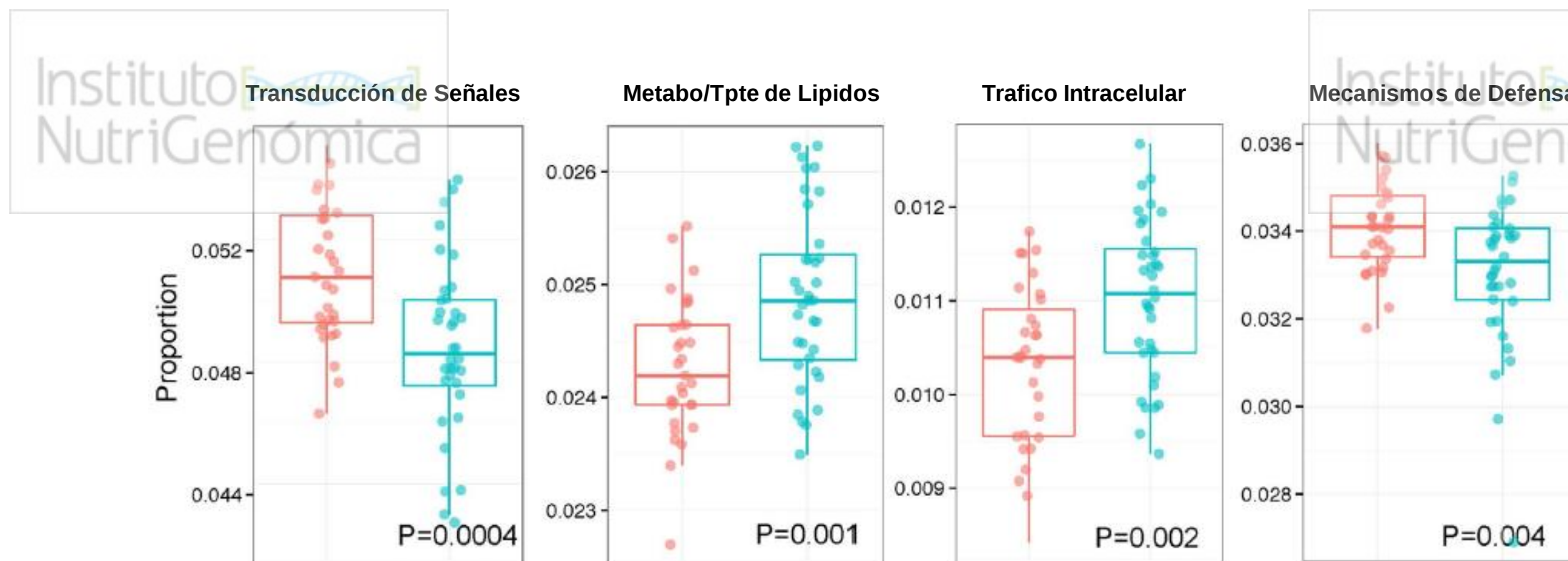


Incremento

- *Pseudomonas*
- *Mycoplana*
- *Haemophilus*
- *Blautia*
- *Dorea*

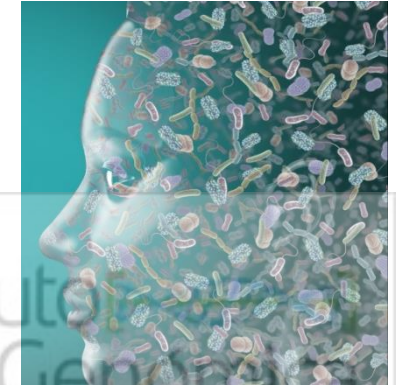
Disminución

- *Parabacteroides*
- *Adlercreutzia*
- *Prevotella*



Chen et al. Nature Communication, 2016. Jun 18; 7:12015 doi: 10.1038/ncomms12015

MICROBIOTA Y ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO



1. Introducción

2. Eje “microbiota-intestino-cerebro”: papel de la microbiota en el desarrollo y fisiología del sistema nervioso

- Concepto eje “microbiota-intestino-cerebro”
- Vías de señalización
- Concepto de intestino permeable e implicación en los desórdenes neurológicos
- Modelos de estudio: importancia de los ratones axénicos para entender los mecanismos moleculares asociados
- Ventanas temporales de vulnerabilidad del sistema nervioso a la acción de la microbiota
- Importancia de la microbiota materna durante el período pre-natal y post-natal temprano

3. Microbiota y trastornos del Neurodesarrollo

- Trastorno del espectro autista

4. Microbiota y Trastornos Mentales

- Esquizofrenia
- Depresión

5. Microbiota y Desórdenes Neurodegenerativos

- Inflamación crónica asociada al envejecimiento e inestabilidad de la microbiota
- Enfermedad de Alzheimer
- Enfermedad de Parkinson
- Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)
- Esclerosis Múltiple (EM)

6. Modulación de la microbiota intestinal como estrategia terapéutica en las enfermedades del nervioso: uso de prebióticos y/o probióticos

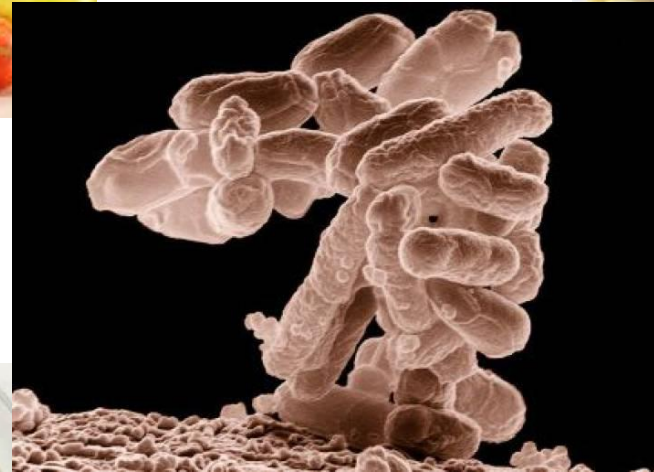
MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL COMO ESTRATEGIA TERAPÉUTICA EN LAS ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO

Instituto 
NutriGenómica



Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica



Instituto 
NutriGenómica



Los déficits sociales y sinápticos inducidos por la dieta materna pueden revertirse por reconstitución microbiana

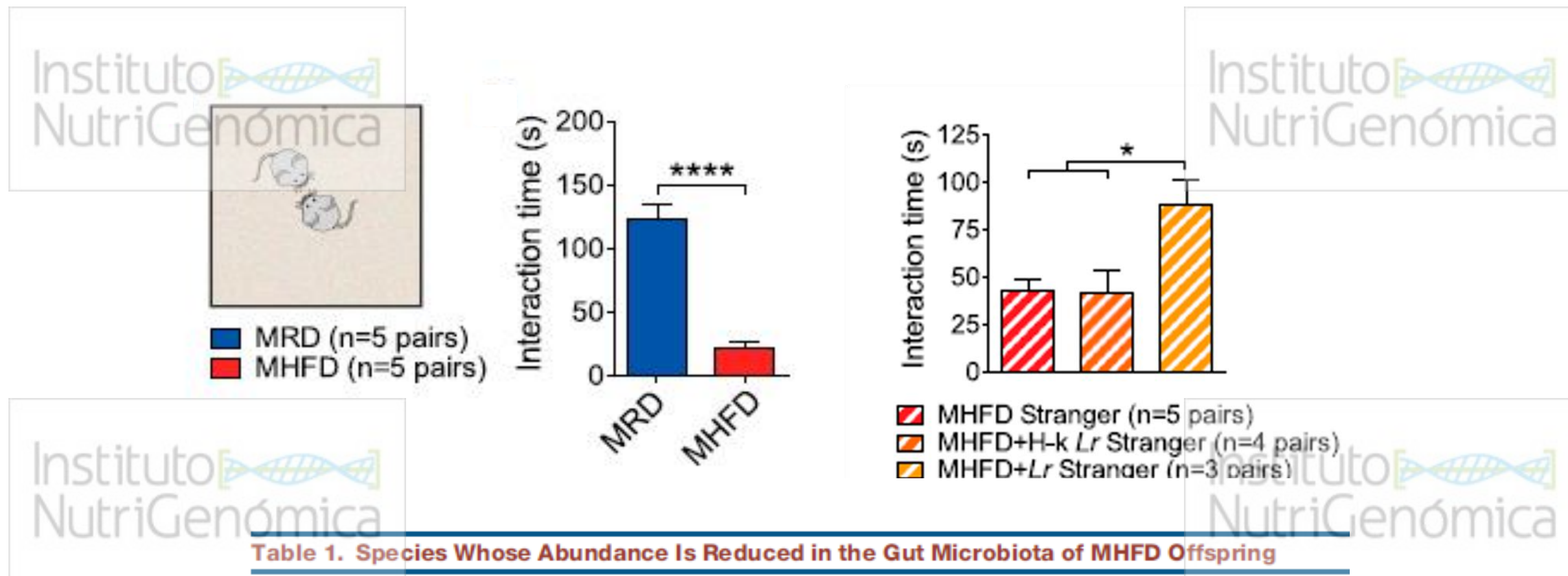


Table 1. Species Whose Abundance Is Reduced in the Gut Microbiota of MHFD Offspring

Species of Interest	MRD Representation	MHFD Representation
<i>Lactobacillus reuteri</i>	7.49 ± 3.0	0.879 ± 0.21
<i>Parabacteroides distasonis</i>	0.00709 ± 0.0055	0.00126 ± 0.0011
<i>Helicobacter hepaticus</i>	7.35 ± 2.4	2.58 ± 1.3
<i>Bacteroides uniformis</i>	5.49 ± 2.2	2.07 ± 0.78
<i>Olsenella unclassified</i>	0.230 ± 0.064	0.121 ± 0.031
<i>Collinsella unclassified</i>	0.0866 ± 0.031	0.0494 ± 0.016
<i>Bifidobacterium pseudolongum</i>	19.4 ± 3.3	11.3 ± 2.4
<i>Lactobacillus johnsonii</i>	24.5 ± 6.2	17.1 ± 5.2

Buffington et al. Cell 2016 Jun16: 165(7):1762-75

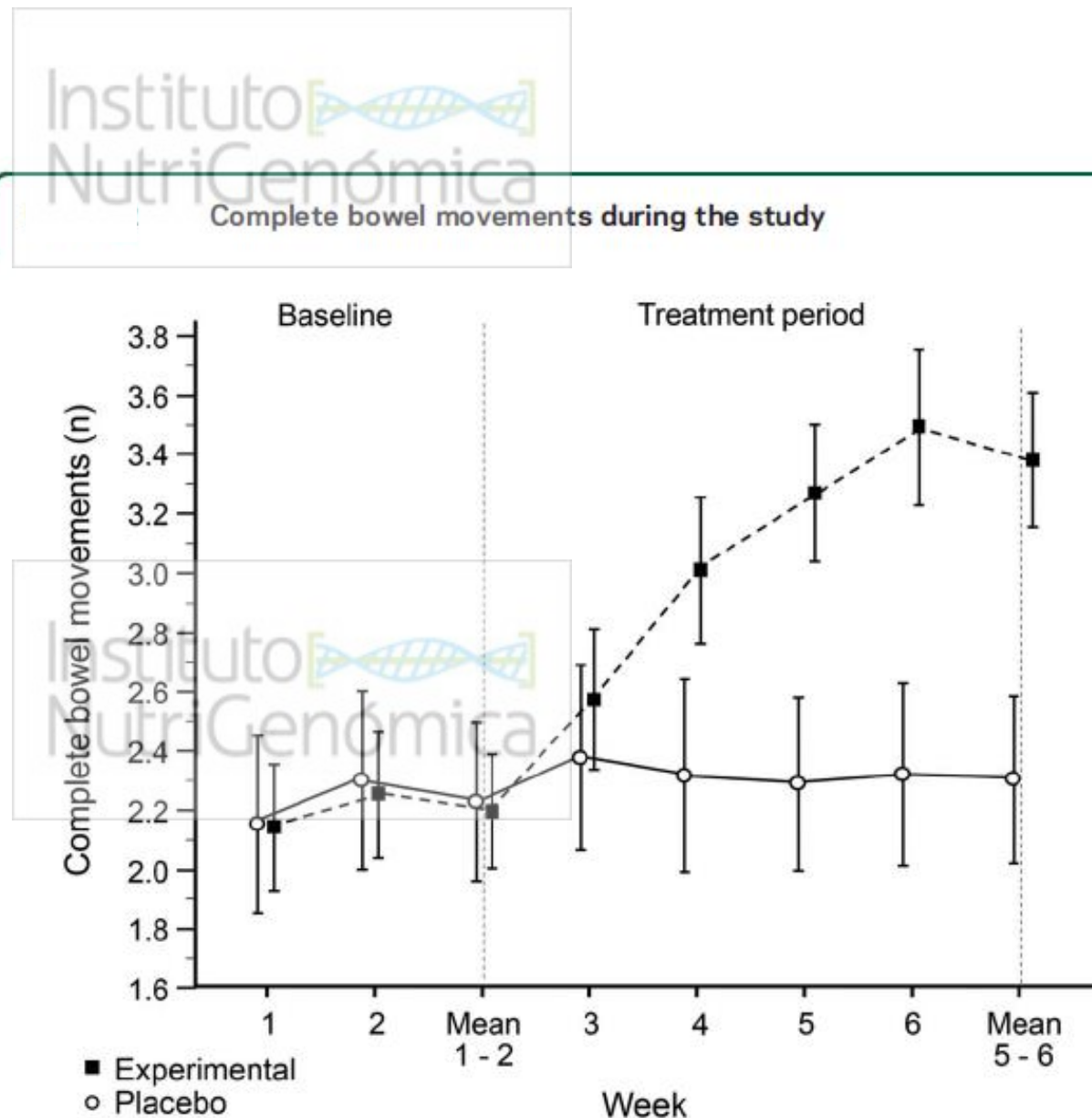
Suplementación de Probióticos como estrategia terapéutica en Autismo infantil

Author/year	Study group	Study design and level of evidence	Clinical outcomes	Results	Comments
Kaluzna-Czaplinska and Blaszczyk 2012 ²	<i>Patients:</i> children with autism (n=22). <i>Intervention:</i> oral supplementation of <i>Lactobacillus acidophilus</i> strain twice daily for 2 months. <i>Controls:</i> self, before the treatment	Cohort study Level 3	Level of concentration and ability to carry out order	Improvement in ability to concentrate and carry out orders on probiotic therapy but no difference in behavioural responses to other people's emotions	Risk of selection and performance bias was high
Adams et al 2011 ¹	<i>Patients on probiotics</i> (n=19) vs <i>no probiotics</i> (n=38) in a subgroup of patients with ASD <i>Intervention:</i> none	Case-control study Level 4	1. Outcome- to assess the severity of gastrointestinal symptoms in ASD. 2. Autism symptoms assessed with the ATEC	ATEC scores were not provided for probiotic or the control arm	The type of probiotic organism, dose, duration of supplementation is not provided
Parrocho et al 2010 ³	n=62 <i>Intervention:</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> WCSF1 for 12 weeks	Double-blind, placebo-controlled, crossover design Level 2	Behaviour scores were assessed using a questionnaire	Scores for disruptive antisocial behaviour, anxiety problems and communication disturbances were higher in the placebo group	Low risk for selection and performance bias in view of blinding. Very high dropout rates
Tomova et al 2015 ⁴	n=10 <i>Controls:</i> 9 siblings of autism and 10 unrelated controls. <i>Supplements:</i> combination of <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacter</i> , and <i>Streptococci</i> , three times a day for 4 months	Cohort study Level 3	Severity evaluated using CARS	CARS and behaviour not studied after probiotic supplementation	Risk of selection bias high

ASD, autism spectrum disorder; ATEC, Autism Treatment Evaluation Checklist; CARS, Childhood Autism Rating Scale.

Srinivasjois et al 2015, Arch Dis Child , 100(5):

Mejora del estreñimiento intestinal en pacientes de Parkinson por el consumo de una mezcla de probióticos y fibra



Instituto NutriGenómica

Composition of the interventions

	Fermented milk containing probiotics and prebiotic fiber (125 g)	Placebo (pasteurized fermented milk) (125 g)
Energy, kcal	75	77
Proteins, g	2.8	3.5
Carbohydrates, g	12.6	13.4
Fats, g	0.9	1.1
Fiber, g	7.8	0.26
Fructooligosaccharides, g	2.4	—
Calcium, mg	104	131
Phosphorus, mg	81	105
Probiotics, ^a CFU	250 × 10 ⁹	—

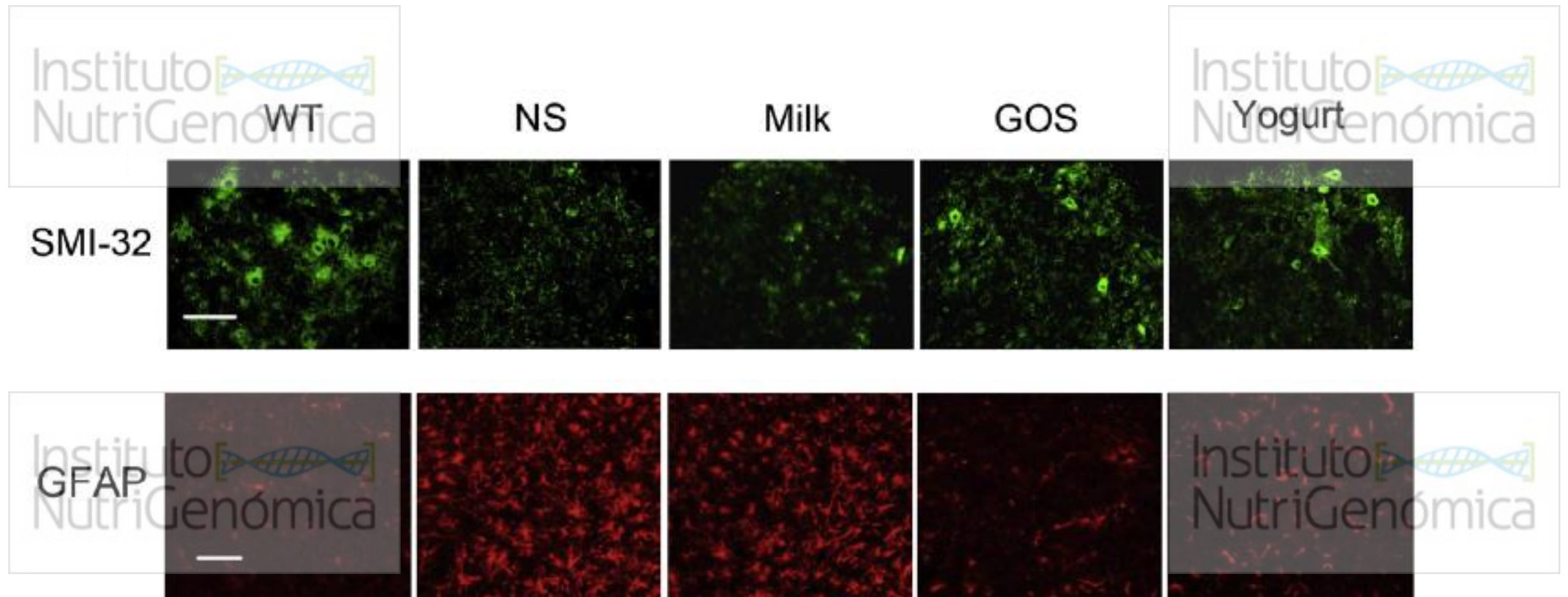
Abbreviation: CFU = colony-forming unit.

Interventions shelf life: 37 days (to be stored between 0°C and 4°C).

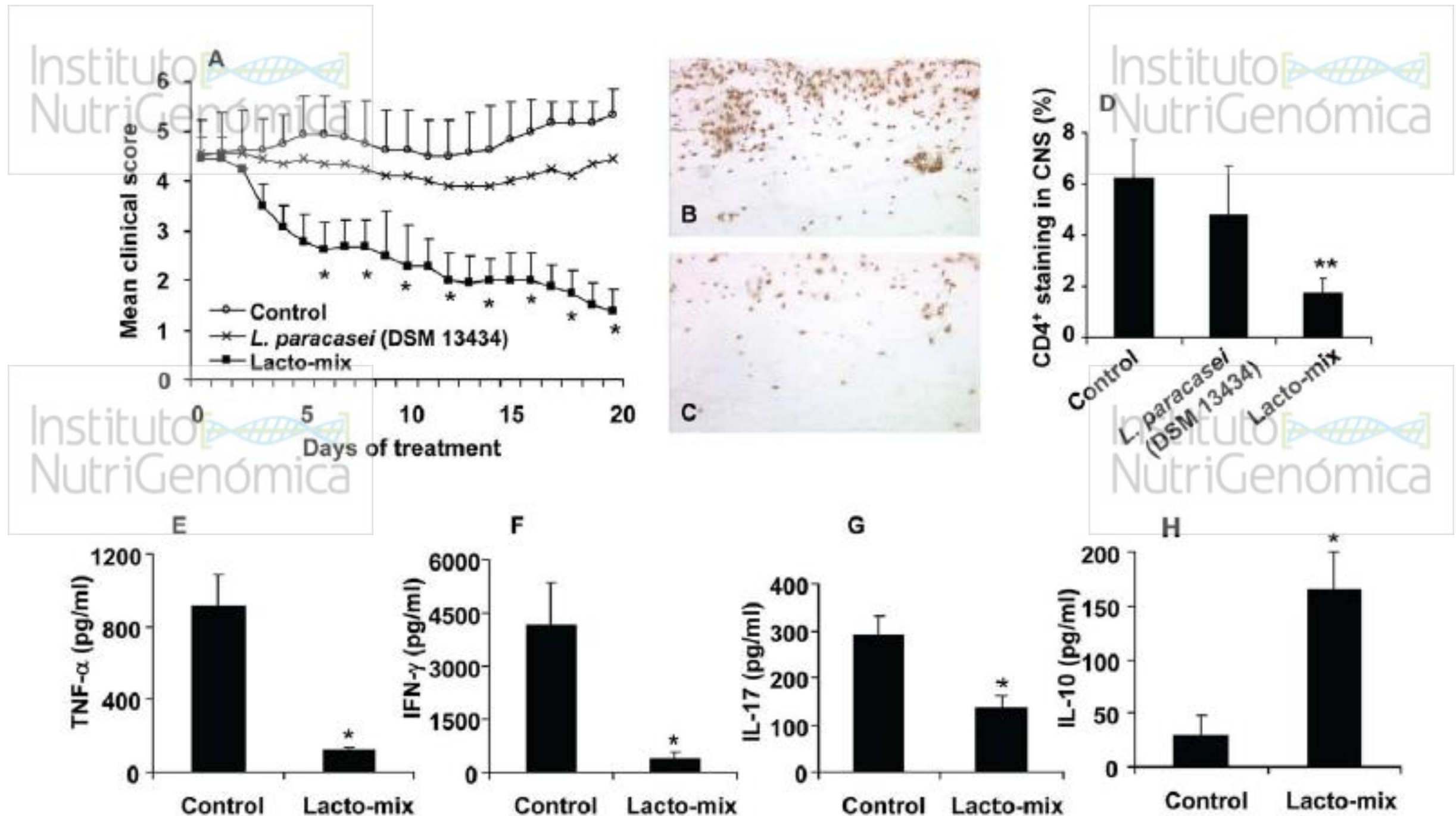
^a Including the following strains: *Streptococcus salivarius* subsp *thermophilus*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp *bulgaricus*, and *Bifidobacterium (breve and animalis* subsp *lactis)*.

Barichella et al. Neurology, 2016. 87

Los galactooligosacáridos mejoran la supervivencia y alivia la muerte neuronal en el modelo de ELA (SOD^{G93A})



Mezcla de cepas de *Lactobacillus* mejora la encefalomiелitis autoinmune



Lavasani S et al. PLoS One, 2010. Feb2; 5(2):e9009 doi: 10.1371/journal.pone.0009009

CONCLUSIONES GENERALES

- 1. La composición de la microbiota intestinal puede afectar al desarrollo y fisiología del Sistema Nervioso a través del eje “microbiota-intestino-cerebro”**
- 2. La ventana de vulnerabilidad del Sistema Nervioso a la acción de la microbiota se corresponde con todo el período de la vida**
- 3. Los desórdenes del neurodesarrollo y trastornos mentales pueden relacionarse con alteraciones en la microbiota intestinal materna y los factores tempranos que afectan al proceso de colonización.**
- 4. Los desórdenes neurodegenerativos cursan con un proceso de inflamación crónica que se puede relacionar con la alteración de la microbiota intestinal o la microbiota oral.**
- 5. La reconstitución del equilibrio de la microbiota intestinal mediante el uso de probióticos se abre paso como una potente estrategia terapéutica frente a las enfermedades neurológicas.**