

PROBIOTICS AND NEURODEGENERATIVE DISEASES

PROBIOTICOS Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Rayas-Amor, A.A.¹; Martínez-García, C.G.²; García-Martínez, A.³; García-Garibay, M.¹; Jiménez-Guzmán, J.¹

¹Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Lerma, Departamento de Ciencias de la Alimentación. Av. de las Garzas No. 10, Col. El Panteón Lerma de Villada, Estado de México C.P. 52005.

²Universidad Autónoma del Estado de México, Instituto de Ciencias Agropecuarias y Rurales, El Cerrillo Campus Toluca, Estado de México, México. ³Universidad Autónoma del Estado de México, Centro Universitario Temascaltepec. Temascaltepec, Estado de México, México.

*Autor de correspondencia: jjimenez@correo.ler.uam.mx

ABSTRACT

Objective: The objective of this review was to explore the effects of prebiotics on probiotics and how they affect some neurodegenerative diseases.

Design/methodology/approach: The present work consisted in performing a search of scientific articles in SCOPUS and ScienceDirect using the keywords: prebiotic, probiotic, diseases and neurodegenerative.

Results: Breast milk consumed by the infant constantly supplies probiotic bacteria belonging to the genera *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, and *Bifidobacterium*, which perform the function of commensals in the intestine of the newborn baby and generate benefits such as being antimicrobial, anti-inflammatory and modulators of the immune response.

Study limitations/implications: Probiotic supplementation shows some hopeful trends that deserve studies with longer periods to assess whether probiotics have a clinically significant impact on cognitive and metabolic symptoms.

Findings/conclusions: The activity of probiotic bacteria can be favored by components with prebiotic activity such as oligosaccharides, non-protein nitrogen components and proteins, presenting a clinically significant impact on cognitive and metabolic symptoms.

Keywords: probiotic, diseases, neurodegenerative.

RESUMEN

Objetivo: El objetivo de la presente revisión fue explorar los efectos que tiene los prebióticos sobre los probióticos y su efecto en algunas enfermedades neurodegenerativas.

Diseño/metodología/aproximación: el presente trabajo consistió en realizar una búsqueda de artículos científicos en SCOPUS y ScienceDirect con las palabras clave prebiótico, probiótico, enfermedades y neurodegenerativa.

Resultados: la leche materna consumida por el infante aporta constantemente bacterias probióticas pertenecientes a los géneros; *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, y *Bifidobacterium* realizando la función de comensales en el intestino del recién nacido y generan beneficios como; antimicrobianos, antiinflamatorios y moduladores de la respuesta inmunitaria.

Limitaciones del estudio/implicaciones: La suplementación probiótica muestra algunas tendencias esperanzadoras que merecen estudios con periodos más extensos para evaluar si los probióticos tienen un impacto clínicamente significativo en los síntomas cognitivos y metabólicos.

Hallazgos/conclusiones: La actividad de las bacterias probióticas puede ser favorecida por los componentes con actividad prebiótica tales como; los oligosacáridos, componentes del nitrógeno no proteico y las proteínas, presentando un impacto clínicamente significativo en los síntomas cognitivos y metabólicos.

Palabras clave: probiótico, enfermedades, neurodegenerativas

el crecimiento y la actividad de un grupo selectivo de bacterias. Hill *et al.* (2014) y Tarr *et al.* (2015) definen a los probióticos como microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio para la salud en el huésped (Cuadro 1).

Prebióticos de la leche

Hasta el momento se conocen tres tipos de componentes con actividad prebiótica (componentes bioactivos), tales como los oligosacáridos, componentes del nitrógeno no proteico y las proteínas. Las Figuras 1 y 2 ilustran los compuestos bioactivos mencionados anteriormente.

De acuerdo con Coppa *et al.* (1999) y Zancada (2008), la leche humana contiene más de 130 oligosacáridos complejos, tiene un alto contenido de oligosacáridos cuando ya es leche madura (de 12 a 14 g L⁻¹) y en calostro de 20 a 23 g L⁻¹. En la leche de vaca Coppa *et al.* (1999) describieron 10 oligosacáridos sialilados y 8 neutros, el contenido es de 0.7 a 1.2 g L⁻¹ en calostro (Veh *et al.*, 1981). Se considera que la leche humana es la única con éste elevado contenido en oligosacáridos complejos fucosilados y sialilados. Los oligosacáridos fucosilados representan entre el 50 y 80%, los sialilados entre un 10 a 30% (Kunz *et al.*, 1999). Existen pocos datos en la bibliografía científica sobre del contenido de oligosacáridos de la leche madura de oveja que es de 0.03 g L⁻¹ (Cuadro 1). El calostro de oveja contiene oligosacáridos neutros α 3'-, β 3'- y β 6'-galactosillactosa, muy poco abundantes en la leche humana y de vaca, y 3'-sialillactosa (NeuAc) y 3'- y 6'-sialillactosa conteniendo NeuGc más habituales (Urashima *et al.*, 1989 y 2001; Nakamura *et al.*, 1998; Zancada, 2008).

INTRODUCCIÓN

Desde hace un par de décadas, se ha presentado un aumento en el conocimiento respecto a los efectos específicos de los prebióticos de la leche humana, los cuales se encuentran en cantidades traza o nulas en la leche de otras especies; no obstante, antes de profundizar en el tema, primero debemos dejar clara la diferencia entre prebiótico y probiótico. De acuerdo con Gibson *et al.* (2010) y Tarr *et al.* (2015), un prebiótico se define como un componente o componentes alimentarios no digeribles que confieren un beneficio para la salud en el huésped asociado con la modulación de la microbiota, dicho de otra forma; son compuestos no digeribles de los alimentos que pueden mejorar

Cuadro 1. Contenido promedio de proteína, lípidos, lactosa y oligosacáridos en leche de diversas fuentes.

Componente	Humana	Vaca	Oveja	Cabra	Búfala	Camella	Yak
	g L ⁻¹						
Proteína	10	33	52	35	36	36	50
Lípidos	40	40	79	42	74	45	70
Lactosa	65	47	48	43	55	50	46
Oligosacáridos (prebióticos)	10	0.045	0.03	0.27	--	--	--

Fuente: elaboración propia con datos de Martínez-Férez (2004) y Kunz (2016)

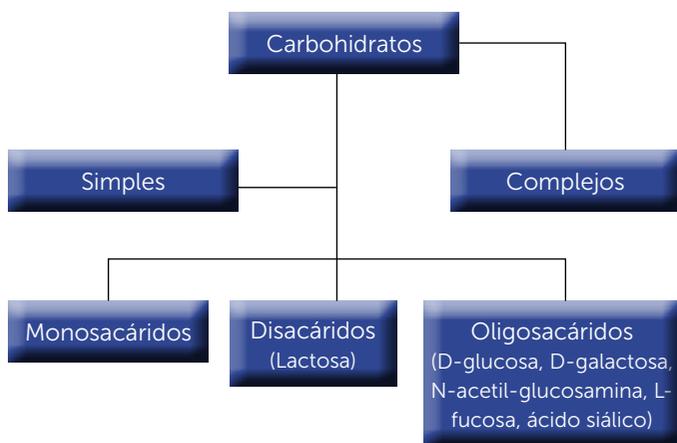


Figura 1. Componentes de los carbohidratos con actividad prebiótica. Fuente: elaboración propia con información de Martínez-Férez (2004) y Zancada (2008).

Hasta donde se sabe se han identificado más de 100 oligosacáridos que son estructuralmente diferentes y debido a esto se ha evidenciado que por sus características estructurales presentan diversas funcionalidades.

La Figura 2 muestra los componentes nitrogenados y proteicos con actividad prebiótica. Se denomina nitrógeno no proteico (NNP) a los compuestos de nitrógeno que pueden ser convertidos en proteínas. Muchos organismos superiores sólo pueden obtener aminoácidos absorbiéndolos de la dieta, y una vez incorporados, pueden convertir algunos aminoácidos en otros diferentes. Los organismos que pueden utilizar el NNP son los hongos, plantas, algas, bacterias y organismos que viven en simbiosis. Los compuestos que forman el NNP son los que contienen amoníaco, nitritos, nitratos, urea o el ácido úrico, de los cuales se pueden obtener los nucleótidos que sirven como inmunomoduladores y son promotores de las bifidobacterias (maduración y proliferación gastrointestinal). De acuerdo con Lönnerdal (2013), la κ -caseína inhibe la adhesión de microorganismos patógenos a las mucosas, la lactoferrina presenta acción bacteriostática por su capacidad de ligar hierro, favorece la absorción del hierro y estimula la proliferación y diferenciación celular. Las proteínas del suero contienen péptidos prebióticos, antibacterianos y compuestos quelantes.

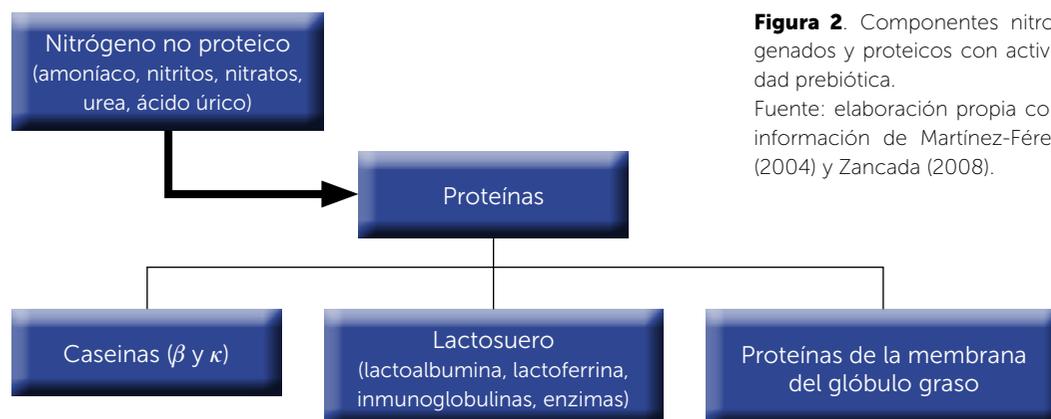


Figura 2. Componentes nitrogenados y proteicos con actividad prebiótica. Fuente: elaboración propia con información de Martínez-Férez (2004) y Zancada (2008).

Probióticos de la leche

De acuerdo con Novak et al. (2001) y Heikkilä et al. (2003), la leche humana se considera hasta el momento una fuente de alimento estéril por la comunidad científica, no obstante, diversos grupos de investigación alrededor del mundo han detectado, aislado, caracterizado y seleccionado bacterias probióticas procedentes de la leche humana, ya que cuando es consumida por el infante aporta constantemente bacterias pertenecientes a los géneros *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, y *Bifidobacterium* que realizan la función de comensales en el intestino del recién nacido y que generan diversos beneficios, tales como antimicrobianos, antiinflamatorios y moduladores de la respuesta inmunitaria (Fernández et al., 2013). De acuerdo con Donovan (2016), la microbiota intestinal de los lactantes alimentados con seno materno, difiere a la de los lactantes alimentados con fórmula, debido en parte, a las altas concentraciones de oligosacáridos de la leche humana (OLH) y que están ausentes en las fórmulas infantiles. Los OLH son resistentes a la digestión e influyen sobre la composición del microbioma intestinal del lactante en varias maneras: al funcionar como prebióticos, al actuar como sustratos para la fermentación en ácidos grasos de cadena corta y al reducir los patógenos. La microbiota intestinal de los lactantes alimentados al seno materno típicamente está dominada por especies de bifidobacterias, con un enriquecimiento único de *Bifidobacterium longum* sp. *infantis* o *B. infantis*. La mayoría de las especies de bifidobacterias que crecen en HMO sólo metabolizan uno de los OLH predominantes, principalmente la lacto-N-tetraosa, mientras que *B. infantis* crece bien en varios OLH. Mediante secuenciación genómica se identificó que *B. infantis* es única, ya que contiene todas las proteínas de transporte de oligosacáridos y enzimas necesarias para transportar OLH intactos hacia la célula, donde se degradan internamente. En contraste, otras especies de

Bifidobacterias y Bacteroides cuentan con las enzimas para degradar los OLH en su membrana celular externa y luego transportar los productos hacia la célula para su metabolización. Si el OLH se hidroliza fuera de la célula, entonces otras bacterias tienen acceso a estos azúcares, lo que se denomina alimentación cruzada.

Efectos de los probióticos en las enfermedades neurodegenerativas

Se ha reportado que los probióticos tienen efectos benéficos sobre enfermedades crónicas. En un estudio previo realizado por Kouchaki *et al.* (2017) entre sujetos con trastorno depresivo se demostró que la suplementación con probióticos después de ocho semanas, tuvo efectos útiles sobre la depresión y parámetros metabólicos, observándose mejoras en parámetros de salud mental. Sin embargo, no se observó alteración significativa en los síntomas psiquiátricos después de la ingesta de *Lactobacillus rhamnosus* y *Bifidobacterium animalis* durante 14 semanas en pacientes con esquizofrenia. La ingesta de probióticos puede resultar en la mejora de discapacidades, en la salud mental y en los indicadores metabólicos debido a su efecto sobre la red neuronal y por el efecto sobre la expresión génica. Uno de los factores que influyen en la integridad de la barrera intestinal es la microbiota intestinal, que regula la barrera intestinal cambiando la expresión y distribución de proteínas de unión estrecha (Ulluwishewa *et al.*, 2011). La microbiota intestinal también está involucrado en funciones biológicas y metabólicas, tales como la síntesis y metabolismo de nutrientes, hormonas y vitaminas, a la eliminación de drogas y toxinas; aporte de energía que de otra manera no estarían disponibles para la modulación de la actividad cerebral y comportamiento a través del eje intestinal-cerebral del huésped (Louis, 2012; Mangiola *et al.*, 2016; Sharon *et al.*, 2016). En los últimos años, el eje microbiota-tracto digestivo-cerebro se ha convertido en un foco de atención considerable por su papel en la generación de comportamientos desordenados, tales como el autismo (Li y Zhou, 2016). Esto ha sucedido especialmente como resultado de los hallazgos encontrados en animales en los cuales se ha relacionado a la microbiota intestinal con comportamientos del síndrome de autismo, ejemplo de lo antes mencionado es el estudio realizado por Desbonnet *et al.* (2014) y Stilling *et al.* (2015) donde se estudió a ratones libres de gérmenes en su tracto intestinal, los autores encontraron una preferencia por pasar el tiempo en una cámara vacía, y la falta de interés de explorar novedades en un ratón familiar, siendo

estos síntomas centrales del síndrome de autismo, tales como la comunicación deficiente, disminución de la interacción social, y comportamiento repetitivo/estereotipado. Adicionalmente se encontró que tienen una expresión génica diferencial asociada con la estructura y función neuronal en la amígdala, una región del cerebro importante para las emociones, la ansiedad y los comportamientos sociales.

De acuerdo con Qiu *et al.* (2007), Amemori *et al.* (2015) y Akbari *et al.* (2016), la enfermedad de Alzheimer es reconocida como una de las formas más comunes de demencia senil que comienza con la pérdida de memoria de eventos recientes (deterioro de memoria a corto plazo) y finalmente roba a los pacientes su sentido de sí mismo. La enfermedad de Alzheimer se asocia con deficiencias cognitivas graves, así como a algunos trastornos metabólicos. Los escasos estudios en modelos animales han sugerido un vínculo entre los probióticos y la función cognitiva, por ejemplo, Akbari *et al.* (2016) realizaron un ensayo clínico con 60 pacientes diagnosticados con la enfermedad de Alzheimer para evaluar los efectos de la suplementación de probióticos en la función cognitiva y el estado metabólico. El grupo suplementado con probióticos tomó 200 ml d⁻¹ de leche probiótica que contenía *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* y *Lactobacillus fermentum* (2×10⁹ UFC g⁻¹ para cada uno) durante 12 semanas, mostraron que el consumo de estos probióticos afectó positivamente la función cognitiva y algunos estados metabólicos en los pacientes diagnosticados con la enfermedad de Alzheimer.

CONCLUSIONES

La leche, consumida por el infante aporta constantemente bacterias probióticas pertenecientes a los géneros; *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, y *Bifidobacterium* que realizan la función de comensales en el intestino del recién nacido y generan beneficios, tales como antimicrobianos, antiinflamatorios y moduladores de la respuesta inmunitaria. La actividad de las bacterias probióticas puede ser favorecida por los componentes con actividad prebiótica tales como los oligosacáridos, componentes del nitrógeno no proteico y las proteínas. La suplementación probiótica muestra algunas tendencias esperanzadoras que merecen estudios con periodos más extensos para evaluar si los probióticos tienen un impacto clínicamente significativo en los síntomas cognitivos y metabólicos.

LITERATURA CITADA

- Akbari E., Asemi Z., Kakhaki R.D., Bahmani F., Kouchaki E., Tamtaji O.R., Hamidi G.A., Salami M. 2016. Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, 1-8.
- Amemori, T., Jendelova, P., Ruzicka, J., Urdzikova, L. M., and Sykova, E. (2015). Alzheimer's disease: mechanism and approach to cell therapy. *International Journal of Molecular Science*, 16, 26417–26451.
- Coppa G. V., Pierani P., Zampini L., Carloni I., Carlucci A., Gabrielli, O. 1999. Oligosaccharides in human milk during different phases of lactation. *Acta Paediatrica*, 430, 89-94.
- Doenya C. 2018. Gut microbiota, inflammation, and probiotics on neural development in autism spectrum disorder. *Neuroscience*, 374, 271–286.
- Donovan M. S. 2016. Oligosacáridos de la leche humana y el microbioma intestinal del lactante. En: *El nidito*. Nestle Nutrition Institute. Impreso en México. Consultado el 02 de octubre del 2018. Disponible en: <https://www.nestlenutrition-institute.org/docs/default-source/latam-document-library/publications/secured/849eaa6fc0c0da4622985d0afece71cf.pdf?sfvrsn=0>
- Fernández L., Langa S., Martín V., Maldonado A., Jiménez E., Martín R., Rodríguez J.M. 2013. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacological Research*, 69, 1-10.
- Gibson G.R., Scott K.P., Rastall R.A., Tuohy K.M., Hotchkiss A., Dubert-Ferrandon A., Gareau M., Murphy E.F., Sautnier D., Loh G., Macfarlane S., Delzenne N., Ringel Y., Kozianowski G., Dickmann R., Lenoir-Wijnkoop I., Walker C., Buddington R. 2010. Dietary prebiotics: current status and new definition. *Food Science and Technology*, 7, 19.
- Heikkilä M.P., Saris P.E.J. 2003. Inhibition of *Staphylococcus aureus* by the commensal bacteria of human milk, 95, 471-478.
- Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B., Morelli L., Canani R.B., Flint H.J., Salminen S., Calder P.C., Sanders M.E. 2014. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 11, 506–514.
- Kouchaki E., Tamtaji O. R., Salami M., Bahmani F., Daneshvar-Kakhaki R., Akbari E. 2016. Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition*. doi: 10.1016/j.clnu.2016.08.015.
- Kunz C. 2016. Oligosacáridos de la leche humana – antecedentes y metabolismo. En: *El nidito*. Nestle Nutrition Institute. Impreso en México. Consultado el 02 de octubre del 2018. Disponible en: <https://www.nestlenutrition-institute.org/docs/default-source/latam-document-library/publications/secured/849eaa6fc0c0da4622985d0afece71cf.pdf?sfvrsn=0>
- Lönnerdal B. 2013. Bioactive proteins in breast milk. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 49, 1-7.
- Louis P. 2012. Does the human gut microbiota contribute to the etiology of autism spectrum disorders?. *Digestive Diseases and Sciences*, 57, 1987–1989.
- Mangiola F., Ianiro G., Franceschi F., Fagioli S., Gasbarrini G., Gasbarrini A. 2016. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World Journal of Gastroenterology* 22, 361–368.
- Martínez-Férez A. 2004. Obtención de oligosacáridos de leche de diferentes especies por tecnología de membranas. Tesis Doctoral. Universidad de Granada. Facultad de Ciencias, Departamento de Ingeniería Química. Consultado el 02 de octubre del 2018. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/46590459_Obtencion_de_oligosacaridos_de_leche_de_diferentes_especies_por_tecnologia_de_membranas
- Nakamura T., Urashima T., Nakagawa M., Saito T. 1998. Sialyllactose occurs as free lactones in ovine colostrum. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1381, 286-292.
- Novak J.E., Ross-Macdonald P.B., Roeder G.S. 2001. The budding yeast Msh4 protein functions in chromosome synapsis and the regulation of crossover distribution. *Genetics*, 158, 1013-25.
- Qiu C., De Ronchi D., Fratiglioni L. 2007. The epidemiology of the dementias: an update. *Current Opinion in Psychiatry*, 20, 380–385.
- Sharon G., Sampson T.R., Geschwind D.H., Mazmanian S.K. 2016. The central nervous system and the gut microbiome. *Cell*, 167, 915–932.
- Tarr J.A., Galley D.J., Fisher S.E., Chichlowski M., Berg B.M., Bailey M.T. 2015. The prebiotics 30'sialyllactose and 60'sialyllactose diminish stressor-induced anxiety-like behavior and colonic microbiota alterations: Evidence for effects on the gut-brain axis. *Brain Behavior and Immunity*, 50, 166–177.
- Ulluwishewa D., Anderson R.C., McNabb W.C., Moughan P.J., Wells J.M., Roy N.C. 2011. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *Journal of Nutrition and Health* 141:769–776.
- Urashima T., Saito T., Nishimura J., Ariga H. 1989. New galactosyllactose containing α -glycosidic linkage isolated from ovine (Booroola dorset) colostrum. *Biochimica et Biophysica Acta*, 992, 375-378.
- Zancada V.L. 2008. Estudio del contenido de oligosacáridos, glicolípidos y fosfolípidos de la leche de oveja participación en la defensa del recién nacido frente a infecciones. Tesis Doctoral. Universidad de Salamanca. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Consultado el 02 de octubre del 2018. Disponible en: https://gedos.usal.es/jspui/bitstream/10366/17857/1/DBBM_Estudio%20del%20contenido%20de%20oligosacaridos.pdf