



**UNIVERSIDAD  
DE GRANADA**

---

**Facultad de Psicología**

**GRADO EN PSICOLOGÍA**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
EL TRATAMIENTO CON  
PROBIÓTICOS EN LA  
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER:  
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE  
ESTUDIOS EXPERIMENTALES.**

**Presentado por:**

**D<sup>a</sup> Paloma Cabezas Calvente**

**Tutora:**

**Prof. Dra. Palmira Cristina Mediavilla García.**

**Curso académico 2022/2023**

## ANEXO VI



UNIVERSIDAD  
DE GRANADA

### Declaración de Originalidad del TFG

D./Dña. Paloma Cabezas Calvente, con declaro que el presente Trabajo de Investigación es original, no habiéndose utilizado fuentes sin ser citada debidamente. En caso de TFGs vinculados con las Prácticas Externas, declaro que el TFG es un trabajo con entidad independiente a la memoria de Prácticas presentada. Para que conste así lo firmo el 31 de mayo de 2023.

Firma del Alumno/a:

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
<b>Responsable</b>	Universidad de Granada
<b>Legitimación</b>	La Universidad de Granada se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una misión realizada en interés público o en el ejercicio de los poderes públicos. Art. 6.1.e) del Reglamento General de Protección de Datos
<b>Finalidad</b>	Gestionar preinscripción de su trabajo fin de grado.
<b>Destinatarios</b>	No se prevén salvo obligación legal.
<b>Derechos:</b>	Tienen derecho a solicitar el acceso, oposición, rectificación, supresión o limitación del tratamiento de sus datos, tal y como se explica en la información adicional.
<b>Información Adicional</b>	Puede consultar la información adicional y detallada sobre protección de datos en el siguiente enlace: <a href="https://secretariageneral.ugr.es/pages/proteccion_datos/leyendas-informativas/img/informacionadicionalgestionacademica/">https://secretariageneral.ugr.es/pages/proteccion_datos/leyendas-informativas/ img/informacionadicionalgestionacademica/</a> !

## 1. Resumen

La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia, destacando en ella el déficit de memoria y caracterizándose principalmente por la acumulación de placas beta-amiloide (A $\beta$ ) y la formación de ovillos neurofibrilares en el cerebro, lo que causa la muerte de neuronas y el consiguiente déficit cognitivo. Se ha propuesto que el tratamiento con probióticos, actuando en la microbiota intestinal, podría intervenir sobre el eje intestino-cerebro y paliar los síntomas de esta enfermedad. Tras realizar una búsqueda de artículos experimentales en las bases de datos Medline, Proquest, Scopus y PsycInfo se analizan 13 estudios diferentes en los que se estudia el efecto de distintos probióticos sobre la microbiota intestinal, el sistema nervioso y el comportamiento de sujetos humanos y animales. Los resultados muestran un cambio en la microbiota intestinal que derivó en mejoras en el metabolismo, la fisiología del sistema nervioso central y el comportamiento de los sujetos, por ejemplo, una disminución de la ansiedad. A pesar de que se necesita realizar un estudio sistemático de los distintos probióticos y con personas como sujetos, esta línea de investigación podría resultar en un tratamiento efectivo para los síntomas de la EA.

**2. Palabras Clave:** Enfermedad de Alzheimer, memoria, probióticos, eje intestino-cerebro, microbiota, neurodegeneración.

### 3. Introducción

#### 3.1. La enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA), según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2023) es la forma más común de demencia, puesto que representa entre un 60% y un 70% de los casos, aumentando rápidamente cada año. Además, la demencia es una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre las personas mayores en el mundo entero. Estos datos nos hacen conceder gran importancia a la búsqueda de una posible solución a esta enfermedad, o al menos, de una ayuda para paliar sus síntomas.

La EA es un tipo de demencia progresiva cuyo principal síntoma, y también el más temprano, es el déficit de memoria, síntoma que al principio puede atribuirse a la vejez o al olvido común y que adquiere gravedad con el tiempo. Los pacientes también muestran problemas perceptivos, de lenguaje y emocionales a medida que avanza la enfermedad. En términos médicos, es un trastorno neurológico que provoca la muerte de células nerviosas del cerebro deteriorando de forma general las capacidades cognitivas, que permiten, por ejemplo, la toma de decisiones y la realización de tareas cotidianas. También se observan modificaciones en la personalidad y conductas problemáticas (Romano y col., 2007). El deterioro neurológico del que hablamos surge de la progresiva acumulación en el cerebro de placas beta-amiloides (A $\beta$ ) y ovillos neurofibrilares constituidos principalmente por la proteína Tau, que provocan inflamación neuronal (Viressi y col., 2022).

Algo característico de esta enfermedad es su comorbilidad con el síndrome metabólico, que tiene un factor de origen genético y la resistencia a la insulina, y en el que encontramos varios factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares, tales como la hipertensión arterial, la hiperglucemia y la dislipidemia (una disminución del colesterol y lipoproteínas de alta densidad (HDL) o aumento de los triglicéridos). También encontramos un aumento del peso corporal (Han y Lean, 2014).

### **3.2. Microbiota intestinal**

El término microbiota intestinal hace referencia a la comunidad de microbios que colonizan el tracto gastrointestinal, y se compone tanto de bacterias como de hongos, virus, protozoos y arqueas que viven en una relación de simbiosis con nuestro intestino (Viressi y col., 2022). En los últimos años la microbiota intestinal ha cobrado una gran importancia para la ciencia, puesto que se ha relacionado con enfermedades inflamatorias, intestinales, metabólicas, alérgicas y del neurodesarrollo. Investigaciones de alta calidad de Human Microbiome Project (HMP) y European Metagenomics of the Human Intestinal Tract han demostrado que los beneficios de la flora intestinal normal llegan hasta un nivel genético, ya que, por ejemplo, se han encontrado genes relacionados con la digestión de los oligosacáridos de la leche humana (Manasa y col., 2015).

### **3.3. Los probióticos**

Los probióticos son microorganismos vivos que si se administran en cantidades adecuadas tienen efectos beneficiosos para la salud. Son levaduras que se identifican por su nombre de género, nombre de la especie y nombre de la cepa, por ejemplo, bifidobacterium bifidum ABC o lactobacillus rhamnosus ABC. Los probióticos se añaden a los alimentos, principalmente a los productos lácteos fermentados, y están disponibles como suplemento alimenticio o medicamentos. Actualmente muchos equipos están desarrollando probióticos de Nueva Generación identificados a través de estudios sobre la microbiota en enfermedades específicas (Salthun-Lassalle, 2021). Los probióticos producen cambios en el eje intestino-cerebro al actuar directamente en la microbiota intestinal.

### **3.4. El eje intestino-cerebro; la conexión entre los probióticos y la Enfermedad de Alzheimer**

Aunque antes se creía que el cerebro era un órgano totalmente aislado del resto del organismo, se ha comprobado recientemente que la microbiota intestinal participa en la comunicación bidireccional que se establece entre el intestino y el cerebro que es conocido como eje intestino-cerebro. En esta conexión se encuentran involucrados el

sistema nervioso central, el sistema nervioso autónomo, el sistema nervioso entérico (SNE) y el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal. Se ha comprobado que este eje influye en diversos procesos patológicos como el estrés (Viressi y col., 2022). El SNE es una red nerviosa situada en la pared del tubo digestivo que es bastante autosuficiente para regular al mismo y controlar la liberación de secreciones digestivas y la absorción de sustancias nutritivas. El sistema nervioso central supervisa estos procesos, pero solo interviene cuando es necesario. La conexión intestino-cerebro no es sólo neural, ya que también intervienen hormonas como la hormona liberadora de corticotropina (Luerweg, 2022).

Como ya se ha comentado, el envejecimiento y el síndrome metabólico están asociados a patologías neurodegenerativas como la EA, por lo que cada vez hay más interés por el potencial uso de probióticos en el tratamiento de la EA (Webberley y col., 2023).

De hecho, se ha demostrado que las bacterias intestinales intervienen en enfermedades como el Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica y la EA, que una alimentación rica en grasas aumenta el riesgo de padecer EA al modificar la composición de la microbiota intestinal y que los ratones tras un tratamiento antibiótico padecen más angustia y más problemas de memoria, ambos síntomas característicos del Alzheimer (Vincenz-Donnelly, 2021). En el mismo sentido, se ha propuesto que el tratamiento con probióticos puede ser una buena estrategia para prevenir los síndromes tanto neurodegenerativos como metabólicos (Webberley y col., 2022).

Por todo ello, el objetivo de este Trabajo de Final de Grado será examinar los estudios recientes que han evaluado la eficacia del tratamiento con probióticos en la EA y comprobar que, efectivamente, tiene efectos beneficiosos en estos pacientes al intervenir en el eje intestino-cerebro.

## 4. Métodos

### 4.1. Fuentes de información y ecuación de búsqueda

Para buscar información que contraste la hipótesis se ha realizado una revisión bibliográfica sistemática siguiendo las directrices de la declaración PRISMA (Liberati y col., 2009), cuyas siglas significan “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses”.

La búsqueda se ha realizado en las bases de datos Scopus, PsycInfo (mediante la plataforma ProQuest) y Medline (mediante la plataforma Web of Science), empleando la ecuación de búsqueda ““Alzheimer\*” AND “probiot\*””. Se especificó que la palabra “Alzheimer” debía estar contenida en el título mientras que “probiot\*” podía estar en el título, el resumen o las palabras clave, ya que en un primer screening que se hizo se observó que a veces el título solo contenía la bacteria concreta que se emplea en el tratamiento. Esta ecuación de búsqueda se limitó temporalmente a lo publicado desde 2020 (01/01/2020 - 30/03/2023). También se limitó a los idiomas español, inglés e italiano y se filtraron los resultados para obtener solo artículos experimentales que dispusieran de acceso abierto al texto completo desde la Universidad de Granada.

### 4.2. Elegibilidad: criterios de inclusión y exclusión

Para determinar los criterios de inclusión y exclusión haremos uso de la pregunta PICOS, empleada para determinar la población (P), la intervención (I), la comparación (C), los resultados (O, outcomes) y el diseño del estudio (S, study design) en los que nos queremos centrar.

En este caso la población estará compuesta tanto por personas adultas que padezcan EA como por animales que sean modelos de esta enfermedad. En el caso de pacientes de EA, no se tuvo en cuenta el país al que pertenecían puesto que la forma de medir esta enfermedad es muy parecida en todos ellos y no se trata de un problema que varíe significativamente con la cultura del sujeto que lo padece. El diseño del estudio será experimental y la intervención consistirá en un tratamiento con probióticos que disminuya los síntomas de la EA o la probabilidad de sufrirla.

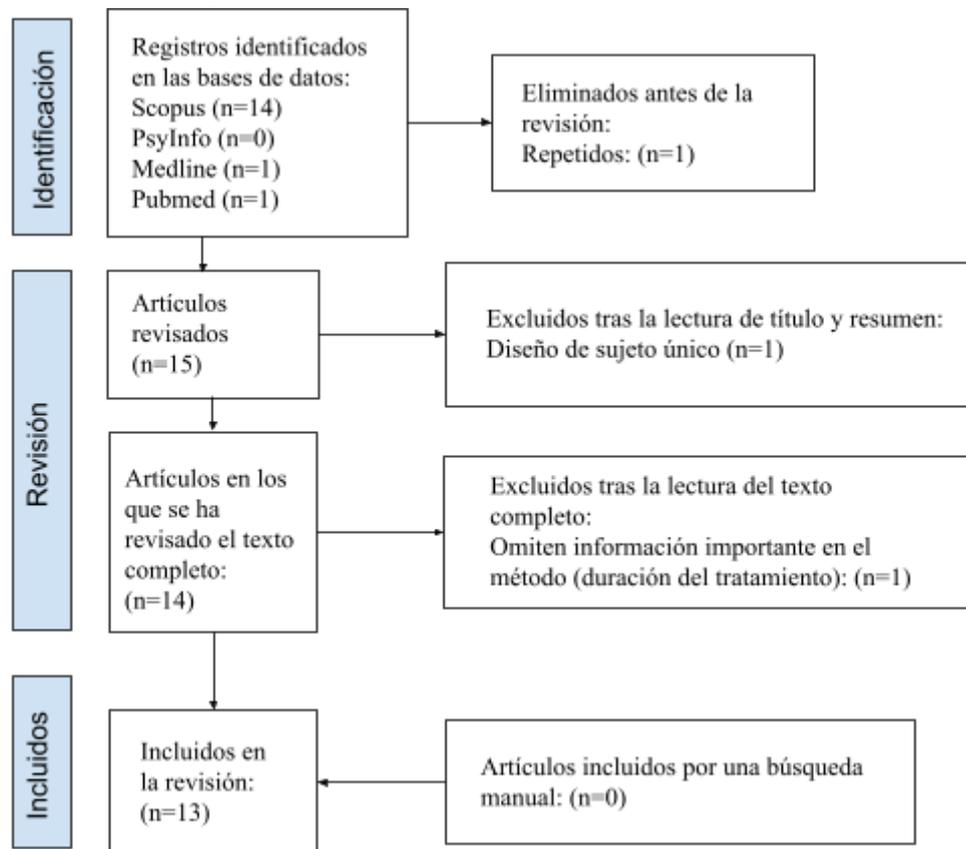
Teniendo en cuenta todo esto, nuestros criterios de inclusión serán los siguientes: (a) los sujetos deben ser personas adultas que padecen EA o bien modelos animales de esta enfermedad, (b) el tratamiento debe realizarse mediante la administración de probióticos, (c) deben tener un diseño experimental, (d) estar publicados después de 2020 (2020-presente), (e) estar escrito en español, inglés o italiano, (f) ser estudios primarios que aporten datos empíricos originales.

Por otra parte, los criterios de exclusión serán: (a) que los sujetos padezcan otra enfermedad que pueda interferir con los síntomas de la EA (alcoholismo), (b) que los sujetos estén pasando por otro tratamiento que pueda afectar a los síntomas de la EA (ya los reduzca, como la galantamina, o los empeore, como los ansiolíticos) o a la eficacia de los probióticos (antibióticos), (c) artículos duplicados, (d) estudios que omitan información importante sobre su metodología, (e) no tener acceso abierto al texto completo desde la Universidad de Granada.

## **5. Resultados**

La búsqueda inicial nos dio 16 resultados, que se redujeron a 13 tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión. El proceso completo por el que se han ido descartando los artículos se puede observar en la Figura 1. Esta búsqueda fue realizada el 30 de marzo de 2023. Los 13 estudios seleccionados se describen en la Tabla 1.

**Figura 1**  
Diagrama de flujo



**Tabla 1**

Descripción de los estudios seleccionados según los sujetos que emplean, la metodología de estudio y los resultados que aportan.

Artículo (número y referencia)	Sujetos	Metodología	Resultados	
			Comportamentales	Fisiológicos
1. <b>Webberle y col., 2023.</b>	Ratones macho modelo de Alzheimer (3xTg-AD)	Examinan el efecto del tratamiento (24 semanas) con <b>Lab4P</b> en:  1. RC: TRNO y Prueba de campo abierto.  2. plasticidad sináptica: densidad de las espinas dendríticas en CA1 y neuroinflamación.	1. En la TNOR los ratones transgénicos tratados mejoraron su tasa de reconocimiento, por lo que el tratamiento podría mejorar el RC.  En la prueba de campo abierto no hubo mejoras significativas.	2. Preservación de la densidad de las espinas dendríticas del HC. Esto implica que el tratamiento protege frente a la pérdida neuronal.  Disminución de las transcripciones de IL-1 $\beta$ , interleucina proinflamatoria, y TNF- $\alpha$ en el HC. Por lo tanto, el tratamiento mejora la neuroinflamación, lo que también indica una protección frente a la pérdida neuronal.
2. <b>Akhgarjan y col., 2022.</b>	90 personas adultas mayores con EA	Examinan el efecto del tratamiento (12 semanas) con <b>LR HA-114</b> y <b>BL R0175</b> en:  1. Rendimiento cognitivo (RC): - Minimental de Folstein (MMSE) - Test de Fluidez Verbal (FAS)	1. Mejora del RC en el MMSE con BL en comparación con LR y grupo control (GC).  Mejor rendimiento del grupo tratado con	

leve y modera da.	<p><b>2. Rendimiento en las actividades cotidianas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Actividades de la vida diaria (ADL)</li> <li>- Actividades instrumentales de la vida diaria de Lawton (IADL)</li> </ul> <p><b>3. Ansiedad: Escala del trastorno de Ansiedad Generalizada (GAD-7)</b></p>	<p>LR en el FAS en comparación con BL y GC.</p> <p><b>2. Mejora del ADL con LR y BL, pero no de forma significativa. Mejora en IADL con LR y BL.</b></p> <p><b>3. Mejora en GAD-7 con ambos probióticos.</b></p>
<p><b>3. Abdelhamid y col., 2022.</b></p>	<p>Ratones Examinan el efecto del tratamiento (4 meses) con <b>BB MCC 1274</b> en: <b>C57BL/6J</b> de 2 meses de edad.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>1. Niveles de péptidos A<math>\beta</math>.</b></li> <li><b>2. Niveles de enzimas procesadoras de APP.</b></li> <li><b>3. Tau fosforilada.</b></li> <li><b>4. Niveles de proteína sináptica.</b></li> <li><b>5. Actividad glial.</b></li> <li><b>6. Proliferación neuronal en el giro dentado.</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>1. Disminución de A<math>\beta</math>42 en el HC, lo que significa una menor probabilidad de que se formen placas A<math>\beta</math>.</b></li> <li><b>2. La PS1 era más baja en los ratones tratados. Mayores niveles de Akt y GSK-3<math>\beta</math> en el HC de los ratones tratados. Estos datos sugieren una menor formación de placas A<math>\beta</math>.</b></li> <li><b>3. Niveles más bajos de fosforilación de tau en el HC de los ratones tratados, lo cual significa una menor probabilidad de que se formen ovillos neurofibrilares.</b></li> <li><b>4. Aumento de los niveles de algunas proteínas sinápticas en el HC, por lo que se protegen las conexiones neuronales y la plasticidad, mejorando el RC.</b></li> <li><b>5. Menos microglía activa en el HC de los ratones tratados, lo</b></li> </ul>

				que puede significar una menor neuroinflamación.
				6. No se encuentran diferencias en la proliferación neuronal en el giro dentado entre el grupo tratado y el no tratado.
<b>4. Webberle y col., 2022.</b>	Ratones <b>3xTg-AD</b> con dieta alta en grasas.	Examinan el efecto del tratamiento (12 semanas) con <b>Lab4b</b> en:  <b>1.</b> Rendimiento cognitivo (TRNO y campo abierto). <b>2.</b> Aumento de peso corporal.  <b>3.</b> Fisiología cerebral: - Densidad de las espinas dendríticas en HC. - Niveles de células inmunitarias.  <b>4.</b> Perfil lipídico plasmático y expresión de genes lipogénicos en el hígado.  <b>5.</b> Perfil metabólico del hígado.  <b>6.</b> Microbiota intestinal.	<b>1.</b> Mejor desempeño en la TRNO de los ratones tratados. El probiótico mejora el RC y mantiene la curiosidad del sujeto (la cual se pierde con la EA).  Sin mejoras significativas en la prueba de campo abierto.	<b>2.</b> Menor tasa de aumento de peso, lo que supone que el probiótico también protege de los síntomas de la EA a nivel metabólico.  <b>3.</b> Mayor número de espinas neurales finas, lo que implica que el probiótico mantiene las conexiones neuronales y protege de la degeneración neuronal.  La IL-10 (antiinflamatoria) aumentó, mientras que la IL-18 (proinflamatoria) disminuyó.  <b>4.</b> Niveles más bajos de vLDL/LDL, pero sin efecto sobre el CT, los TG o las HDL. Esto indica que el perfil lipídico del organismo se mejora solo en parte.  <b>5.</b> El perfil metabólico del hígado mejora tras el tratamiento.  <b>6.</b> La microbiota intestinal sufrió varios cambios, entre ellos la reducción de enterobacteria, la cual aumenta la probabilidad de sufrir EA. Esto demuestra que el tratamiento efectivamente incide en las poblaciones bacterianas del intestino.
<b>5. Bonfili y col.,</b>	Ratones <b>3xTg-AD</b> de	Examinan el efecto del tratamiento (4-12 semanas) con <b>SLAB 51</b> en:  <b>1.</b> Concentración de colesterol,		<b>1.</b> Disminución de la concentración de colesterol total y LDL y aumento de HDL tras el tratamiento, lo que indica una mejora del metabolismo.

2022.	8 semana s de edad.	<p>HDL y LDL en sangre.</p> <p>2. Biosíntesis del colesterol y metabolismo.</p> <p>3. Composición de los ácidos grasos plasmáticos.</p> <p>4. Niveles de 27-OHCE.</p> <p>5. Expresión de la enzima CYP46A1.</p>	<p>2. La actividad de la HMG-CoA reductasa fue menor y aumentaron los niveles de LXR<sub>s</sub>. Esto denota una mejor eliminación del colesterol y una mejora en el metabolismo.</p> <p>3. Mejora en la composición de los ácidos grasos plasmáticos.</p> <p>4. El nivel de 27-OHCE, una neurotoxina que en altos niveles nos indica también un nivel alto de colesterol, disminuyó tanto en el plasma como en el cerebro.</p> <p>5. Aumento de la expresión de la enzima CYP46A1, cuya presencia indica efectos neuroprotectores.</p>	
6. Kim y col., 2021.	<p>Ratones con cinco mutaciones de la EA (APP K670N /M671L, V717I, I716V, y PS1)</p>	<p>Examinan el efecto del tratamiento (30 días) con <b>BBm BGN4</b> y <b>BL BORI</b> en:</p> <p>1. Densidad neuronal en HC.</p> <p>2. Niveles de células compatibles con A<math>\beta</math>.</p> <p>3. Expresión de la proteína c99 en HC.</p> <p>4. Neuroinflamación</p> <p>5. Deterioro cognitivo. - Memoria de trabajo espacial: prueba de alternancia.</p>	<p>5. Mejora del rendimiento en la alternancia, lo que refleja una mejora en la memoria.</p> <p>En la prueba de condicionamiento del miedo, encontramos un aumento de inmovilización, lo que refleja un mejor aprendizaje.</p> <p>El tratamiento aumentaba</p>	<p>1. Aumento de células en las regiones CA3 y CA1 del HC con ambos probióticos.</p> <p>2. Reducción de las células compatibles con amiloide-<math>\beta</math>42 en HC con ambos probióticos, lo que implica una reducción de las placas A<math>\beta</math>.</p> <p>3. Disminución de la expresión de la proteína C99 en el hipocampo, lo que también significa una reducción en las placas A<math>\beta</math>.</p> <p>4. Los tratamientos disminuyeron la expresión de IL-17 e IL-6, interleucinas proinflamatorias, por lo que los tratamientos reducen la neuroinflamación.</p> <p>6. Cambios en distintos géneros bacterianos como Parvibacter o Akkermansia.</p>

		<p>- Prueba de condicionamiento contextual del miedo.</p> <p>- Recuperación de la memoria. Prueba del laberinto acuático de Morris.</p> <p><b>6.</b> Alteración de la microbiota intestinal. Análisis fecales.</p>	<p>drásticamente el tiempo pasado en el cuadrante objetivo, es decir, BBm BGN4 y BL BORI mejoran la memoria y el aprendizaje.</p>	
<p><b>7. El Saye d y col., 2021 a.</b></p>	<p>Ratones adultos albinos modelo de EA. La EA se indujo en ratones mediante una inyección de <b>estreptozotocina</b></p>	<p>Examinan el efecto del tratamiento (21 días) con <b>LK</b> y pioglitazona en:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rendimiento cognitivo (TRNO y test de la piscina de Morris)</li> <li>2. Niveles de acetilcolina y A<math>\beta</math>1-42 en HC.</li> <li>3. Expresión del receptor de insulina y nivel de IDE en HC.</li> <li>4. Expresión de Akt, GSK-3<math>\beta</math>, mTOR y Tau en HC.</li> <li>5. Estrés oxidativo.</li> <li>6. Neuroinflamación.</li> <li>7. Neurodegeneración.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Los ratones tratados con LK mostraron un aumento de los índices de discriminación y preferencia. El efecto de la pioglitazona fue equivalente.</li> </ol> <p>En el test de la piscina de Morris pasaron más tiempo donde estaba la plataforma, lo que también indica una mejora de la memoria.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>2. Todos los grupos de tratamiento restauraron el nivel de acetilcolina hipocámpal al del GC y redujeron el nivel de A<math>\beta</math>1-42.</li> <li>3. En los grupos tratados aumentó el nivel de IDE y de los receptores de insulina en el HC, lo que implica que los tratamientos mejoran el metabolismo de los ratones.</li> <li>4. Ambos tratamientos aumentaron los niveles de Akt y GSK-3<math>\beta</math> y redujeron los de mTOR y Tau.</li> <li>5. Ambos grupos de tratamiento tienen niveles más bajos de RAGE (oxidación) y más altos de glutatión, un antioxidante.</li> <li>6. Ambos grupos de tratamiento tenían menores niveles de TLR4, TNF-<math>\alpha</math>, IL-6 y otras sustancias implicadas en la neuroinflamación.</li> <li>7. Conservación de un mayor número de neuronas en CA1, CA2, CA3 y CA4, por lo que los tratamientos mejoran la densidad neuronal y protegen contra la neurodegeneración.</li> </ol>

<p><b>8. El Saye d y col., 2021 b.</b></p>	<p>Ratones adultos albino modelo de EA. La EA se indujo en ratones mediante una inyección de <b>estreptozotocina</b></p>	<p>Examinan el efecto del tratamiento (21 días) con <b>LK</b> y simvastatina en:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rendimiento cognitivo (TRNO y piscina de Morris)</li> <li>2. Niveles de acetilcolina y amiloide <math>\beta</math>1-42 en HC.</li> <li>3. Estrés oxidativo.</li> <li>4. Neuroinflamación.</li> <li>5. Caspasa-3 en HC.</li> <li>6. IDE en HC.</li> <li>7. Tau fosforilada, GSK-3<math>\beta</math> y m-TOR en HC.</li> <li>8. Alteraciones histológicas.</li> </ol>	<p>1. Los ratones tratados con LK mostraron un aumento considerable de los índices de discriminación y preferencia. El efecto fue equivalente con la pioglitazona.</p> <p>En el test de la piscina de Morris ambos grupos de tratamiento pasaron más tiempo donde estaba la plataforma.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>2. Los ratones tratados mostraron niveles más altos de acetilcolina y más bajos de <math>\beta</math>1-42. Datos que apoyan los del estudio anterior y muestran la misma eficacia para la simvastatina.</li> <li>3. En los ratones tratados había niveles más altos de agentes antioxidantes, por lo que ambos tratamientos protegen contra el estrés oxidativo.</li> <li>4. Menor nivel de IL-1<math>\beta</math> y TNF-<math>\alpha</math> en ratones tratados: ambos tratamientos protegen contra la neuroinflamación.</li> <li>5. Menor nivel de Caspasa-3 en el HC de ratones tratados: disminuye la apoptosis.</li> <li>6. Mayor nivel de IDE en el HC de ratones tratados, lo que denota un mejor metabolismo gracias al tratamiento.</li> <li>7. Menor nivel de Tau fosforilada, GSK-3<math>\beta</math> y mTOR en el HC de ratones tratados que en no tratados.</li> <li>8. Todos los grupos de ratones tratados tenían menos placas A<math>\beta</math> que el grupo no tratado y un mayor número de neuronas.</li> </ol>
<p><b>9. Fang y col., 2020.</b></p>	<p>Ratones macho <b>C57BL/6</b> a los que se induce</p>	<p>Examinan el efecto del tratamiento (3 semanas) con <b>MG136-pMG36e-GLP-1</b> mediante:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rendimiento cognitivo (laberinto de Barnes)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. El grupo tratado tarda menos tiempo en salir del laberinto, lo que indica que el tratamiento ayuda a preservar la orientación y la</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>2. El tratamiento previene la formación de APP y por ende de placas A<math>\beta</math> y ovillos neurofibrilares, a la vez que mejora el sistema inmune y reduce la muerte celular (disminución de TLR4). La concentración de A<math>\beta</math> también fue menor en el grupo tratado.</li> <li>3. El tratamiento redujo la abundancia de los patógenos</li> </ol>

<p>n síntom as de EA median te una inyecci ón de <b>lipopol isacári dos.</b></p>	<p><b>2.</b> Cambios patológicos en la formación de placas A<math>\beta</math>. <b>3.</b> Microbiota intestinal.</p>	<p>memoria.</p>	<p>Enterococcus y Proteus y aumentó la de los probióticos Akkermansia muciniphila: mejora la composición de la microbiota intestinal.</p>
<p><b>10. Ou y col., 2020.</b></p> <p>Ratone s doble transgé nico <b>APPsw e/PS1d E9</b> (APP/P S1) con dieta normal (DN) o rica en grasas (DRG)</p>	<p>Examinan el efecto del tratamiento (6 meses) con <b>Akk GP01</b> mediante:</p> <p><b>1.</b> Nivel de glucosa y restauración de la barrera intestinal. <b>2.</b> Hiperlipidemia y TAM. <b>3.</b> Placas y niveles de A<math>\beta</math>. <b>4.</b> Rendimiento cognitivo y niveles de ansiedad medidos por: prueba de alternancia y de campo abierto.</p>	<p><b>4.</b> Prueba de alternancia: el grupo tratado tardaba menos en completarlo.</p> <p>Prueba de campo abierto: los ratones tratados pasaban más tiempo en postura de bipedestación, pero solo si tenían DN: mejor RC y menos síntomas de ansiedad pero solo con dieta normal. El porcentaje de tiempo en</p>	<p><b>1.</b> El nivel de glucosa en sangre en ayuno era más bajo en los ratones tratados, solo en el grupo con DN se puede restaurar la barrera intestinal con Akk.</p> <p><b>2.</b> Menor nivel de colesterol, TG y grasa hepática en los grupos tratados. El grupo sin tratamiento mostraba un blanqueamiento del TAM, que no estaba presente en el GC ni el grupo tratado: mejora el metabolismo.</p> <p><b>3.</b> Menor número de placas A<math>\beta</math> en el grupo tratado. El tratamiento disminuyó los niveles de <math>\beta</math>-40 y <math>\beta</math>-42 soluble. Estos datos sugieren que el tratamiento previene la formación de placas A<math>\beta</math>.</p>

			bipedestación aumenta.	
<b>11. Ceca rini y col., 2020.</b>	Ratones transgénicos <b>3xTg-AD</b> de 8 semanas	Examinan el efecto de los tratamientos (6 meses) con <b>LL MG1363</b> con ( <b>p62-LAB</b> ) y sin ( <b>LAB</b> ) pExu mediante:  <b>1. Rendimiento cognitivo (TRNO).</b>  <b>2. Distribución de la proteína p62.</b>  <b>3. Nivel de amiloide.</b>  <b>4. Proteólisis neuronal.</b>  <b>5. Neuroinflamación.</b>	<b>1. Los ratones p-62-LAB</b> tuvieron mejores resultados, lo que significa que el <b>LL</b> mejora el rendimiento cognitivo cuando se le añade un codificante de la p-62.	<b>2. En intestino, bazo y cerebro</b> de los ratones tratados con p62-LAB mostraron un aumento de proteína p62 endógena y un leve aumento de p62 exógena, con pocas neuronas marcadas en HC. Esto demuestra que el tratamiento aumenta los niveles de p-62.  <b>3. El tratamiento p62-LAB</b> disminuye los niveles de A $\beta$ 1-42 en intestino, bazo y cerebro.  <b>4. El tratamiento p62-LAB</b> inhibió la actividad de Cat B y Cat L, cuya inhibición reduce los niveles de A $\beta$ .  <b>5. El tratamiento con precursor de p-62</b> reduce el estado neuroinflamatorio estimulando la expresión de moléculas antiinflamatorias (en especial IL-10) y disminuyendo la de citoquinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ e IL-2). El tratamiento solo con LL produjo los mismos resultados de forma menos significativa.
<b>12. Kaur y col., 2020.</b>	Ratones transgénicos <b>App<sup>NL-G-F</sup></b> y C57BL/6 (GC)	Examinan el efecto del tratamiento (8 semanas) con <b>VSL#3</b> mediante:  <b>1. Composición de la comunidad bacteriana fecal, permeabilidad intestinal e inflamación intestinal.</b>  <b>2. Neuroinflamación.</b>  <b>3. Niveles de ácidos biliares.</b>	<b>6. No hubo</b> diferencias en los resultados de los grupos modelo de EA tratados y no tratados, por lo que el tratamiento no se muestra eficaz para tratar el rendimiento cognitivo.	<b>1. El tratamiento</b> mejora la microbiota intestinal y reduce la permeabilidad y la inflamación intestinal.  <b>2. No hubo datos</b> significativos entre el grupo App <sup>NL-G-F</sup> tratado con VSL#3 y el resto sobre la neuroinflamación.  <b>3, 4 y 5. El tratamiento</b> no se mostró eficaz para regular los niveles de ácidos biliares, A $\beta$ , citoquinas ni gliosis.

- 
4. Niveles de A $\beta$  y gliosis.
  5. Niveles de citoquinas.
  6. RC (prueba de laberinto cruzado).
- 

<b>13. Abde lham id y col., 2021.</b>	Ratones <b>App<sup>+</sup> NL-G -F</b>	Examinan el efecto del tratamiento (4 meses) con <b>BB MCC 1274</b> mediante: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Reconocimiento y memoria a corto plazo (TRNO).</li> <li>2. Placas A<math>\beta</math>, formación de fibrillas A<math>\beta</math> y niveles de A<math>\beta</math>.</li> <li>3. APP y sus enzimas de procesamiento.</li> <li>4. Fosforilación de Tau.</li> <li>5. Activación de la microglía.</li> <li>6. Niveles de proteína sináptica en HC.</li> <li>7. Proliferación neuronal en la zona subgranular del giro dentado.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. El grupo tratado tenía el mismo nivel de interés por objetos familiares que grupo con placebo, pero inspeccionaba el objeto nuevo durante más tiempo y tuvo un mayor índice de discriminación. Estos datos demuestran que el probiótico mejora el RC.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>2. Reducción de los niveles de A<math>\beta</math> solubles y no solubles y las fibrillas A<math>\beta</math> en HC. El tratamiento mejora la memoria a corto plazo al prevenir la formación de placas A<math>\beta</math> en el HC.</li> <li>3. La suplementación con BB aumentó PS1 y otra <math>\alpha</math>-secretasa en el HC, mientras que los niveles de APP no cambiaron.</li> <li>4. No hubo diferencias entre el grupo tratado y el grupo placebo.</li> <li>5. El tratamiento reduce los niveles de ARNm de IL-1<math>\beta</math> e IL-6 en HC y córtex y la activación de la microglía. Por lo tanto, la suplementación con BB tiene un efecto antiinflamatorio.</li> <li>6. El tratamiento aumenta los niveles de proteínas sinápticas y por tanto las conexiones neurales.</li> <li>7. Tendencia a aumentar la densidad neuronal en la zona.</li> <li>8. No se observaron cambios en la microbiota intestinal tras el tratamiento.</li> </ol>
---------------------------------------	---	---	--	---

---

---

## 8. Composición de la microbiota intestinal.

---

Abreviaturas: **Akk**: Akkermansia muciniphila, **Akt**: proteína cinasa  $\beta$ , **APP**: Proteína Precursora de Amiloide, **BB**: Bifidobacterium Breve, **BBm**: Bifidobacterium Bifidum, **BL**: Bifidobacterium Longum, **CA1/2/3/4**: Cuerno de Among 1/3, **Cat B/L**: catepsina B/L, **CT**: Colesterol Total, **GSK-3 $\beta$** : enzima glucógeno sintasa cinasa 3, **HC**: Hipocampo, **IDE**: enzima degradadora de insulina, **IL-1/6/10/17/18**: Interleucina 1/6/10, **LK**: Lactobacillus kefir, **LL**: Lactobacillus Lactis, **LR**: Lactobacillus Rhamnosus, **LXRs**: receptor X hepático, **mTOR**: diana de rapamicina en células de mamífero, **PS1**: Presenilina 1, **p62-LAB**: tratamiento compuesto por LL MG1363 y un precursor de la proteína p62 humana, **RAGE**: receptor para productos finales de glicación avanzada, **RC**: Rendimiento Cognitivo, **TAM**: tejido adiposo marrón, **TFP**: tecnología de fermentación probiótica, **TG**: Triglicéridos, **TLR4**: receptor tipo Toll4, **TNF- $\alpha$** : factor de necrosis tumoral alfa, **TRNO**: Tarea de Reconocimiento de Nuevos Objetos, **vLDL/LDL**: lipoproteínas de muy baja densidad/ de baja densidad, **27-OHCE**: 27-hidroxicolesterol.

## 6. Discusión

### 6.1. Cambios en la microbiota intestinal

Algunos artículos estudian la microbiota intestinal para comprobar que los cambios fisiológicos y comportamentales se deben a los cambios en la población de bacterias del intestino. Observamos que los diferentes probióticos ocasionan la reducción de los patógenos *Enterococcus* y *Proteus* y el aumento de los probióticos *Akkermansia muciniphila* (Fang y col., 2020), ocasionando también cambios en géneros bacterianos como *Parvibacter*, *Akkermansia* (Kim y col., 2021) o enterobacteria (Webberley y col., 2022), entre otros (Kaur y col., 2020). Sin embargo, Abdelhamid y col. (2021) no observan ningún cambio en la microbiota aunque los síntomas de la EA mejoren. Podemos ver por lo tanto que la mayoría de estudios (80%) encuentran que los cambios producidos en el sistema nervioso (SN) se correlacionan con un cambio en la microbiota.

### 6.2. Cambios metabólicos

Como ya hemos comentado, durante la EA suelen aparecer problemas metabólicos, por lo que algunos experimentos también los estudian. Bonfili y col. (2022) se centran en este problema, encontrando que el tratamiento con SLAB 51 mejora el metabolismo de los ratones (disminuye la concentración de colesterol total y LDL y aumenta la de HDL), la eliminación del colesterol y la composición de los ácidos grasos plasmáticos. Otros probióticos reducen la tasa de aumento de peso (Webberley y col., 2022), mejoran el perfil metabólico del hígado (Webberley y col., 2022), aumentan el nivel de IDE y de los receptores de insulina (El Sayed y col., 2021a y 2021b), ayudan a restaurar los niveles de glucosa (Ou y col., 2020) y mejoran la barrera intestinal reduciendo la permeabilidad y la inflamación intestinal (Ou y col., 2020; Kaur y col., 2020). Además, se consiguen niveles más bajos de lipoproteínas de muy baja y baja densidad y se reducen los triglicéridos, el colesterol total y la grasa hepática (Ou y col., 2020). Sin embargo, Kaur y col. (2020) no consiguieron regular los niveles de ácidos biliares con VSL#3. En general vemos que todos los experimentos donde se estudia el metabolismo ven que el tratamiento lo mejora.

### 6.3. Cambios fisiológicos del SN

#### *A. Formación de placas A $\beta$ y ovillos neurofibrilares*

Como hemos visto, algo muy característico de la EA es la formación en el cerebro de las placas A $\beta$  y de ovillos neurofibrilares formados por proteína Tau (Viressi y col., 2022). La suplementación con probióticos ha demostrado reducir la cantidad de placas A $\beta$  (Ou y col., 2020) y de los péptidos A $\beta$ 1-42 y A $\beta$ 1-42 que las forman (Abdelhamid y col., 2022; Kim y col., 2021; El Sayed y col., 2021a y 2021b; Ou y col., 2020; Cecarini y col., 2020; Abdelhamid y col., 2021).

Cuando los experimentos analizados estudian la causa de la reducción de los péptidos y las placas A $\beta$ , observan el aumento de la expresión de las enzimas Akt y GSK-3 $\beta$ , degradadoras de APP (Abdelhamid y col., 2022; El Sayed y col., 2021a; Fang y col., 2020); la disminución mTOR, PS1 y otras  $\alpha$ -secretasas que provocan la escisión anómala de APP derivando en péptidos A $\beta$  anómalos (El Sayed y col., 2021a y 2021b; Abdelhamid y col., 2022; Abdelhamid y col., 2021) y el descenso de la proteína C99 (Kim y col., 2021) y la inhibición de las catepsinas B y L (Cecarini y col., 2020), que también reduce los niveles de A $\beta$ .

Los ovillos neurofibrilares también pueden haberse reducido, ya que se observa una disminución de mTOR y de GSK-3 $\beta$ , enzima que degrada de forma anómala la proteína Tau haciendo que no pueda ser eliminada con normalidad (El Sayed y col., 2021b), o el descenso de Tau fosforilada, su principal componente (Abdelhamid y col., 2022.; El Sayed y col., 2021a y 2021b).

Otros probióticos, en cambio, no han conseguido mejorar los niveles de A $\beta$  1-42, de APP o de Tau fosforilada (Kaur y col., 2020; Abdelhamid y col., 2021). Sin embargo, el 88.88% de los estudios que miden los niveles de péptidos y placas A $\beta$ , el 100% de los que estudian los procesos que reducen dichos péptidos y placas A $\beta$  y el 75% de los que estudian la fosforilación de Tau encuentran resultados positivos.

## ***B. Neuroinflamación***

La neuroinflamación es una causa directa de la acumulación de ovillos neurofibrilares y placas de A $\beta$ , como ya se ha visto anteriormente.

En los experimentos estudiados se observa una mejora en la neuroinflamación porque los tratamientos disminuyen las interleucinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-18 y otros agentes neuroinflamatorios (Webberley y col., 2023; Webberley y col., 2022; Kim y col., 2021; El Sayed y col., 2021a y 2021b; Cecarini y col., 2020) y el aumento de interleucinas antiinflamatorias como IL-10 (Webberley y col., 2022; Cecarini y col., 2020). La reducción en la activación de la microglía, agentes encargados de descomponer los péptidos de A $\beta$ , también nos hace pensar que la neuroinflamación es baja (Webberley y col., 2023; Abdelhamid y col., 2021).

La excepción a estos resultados la ofrece el estudio de Kaur y col. (2020) en el que no se encontraron mejoras en la neuroinflamación. Por lo tanto, el 85,71% de los experimentos que estudian la neuroinflamación encuentran una mejoría en la misma.

## ***C. Densidad neuronal y reducción del estrés oxidativo.***

La neuroinflamación ocasiona pérdida de neuronas, por lo que los probióticos efectivos contra la neuroinflamación deberían proteger también la densidad neuronal.

Observamos en los diferentes experimentos que los probióticos consiguen una preservación de las espinas dendríticas en el HC, principalmente de las espinas finas y en CA1 y CA2 (Webberley y col., 2023; Webberley y col., 2022; Kim y col., 2021; El Sayed y col., 2021a y 2021b; Abdelhamid y col., 2021), una disminución de la Caspasa-3 (El Sayed y col., 2021b) y un aumento de las proteínas sinápticas (Abdelhamid y col., 2022; Abdelhamid y col., 2021), de la enzima CYP46A1 (Bonfili y col., 2022) y de la acetilcolina (El Sayed y col., 2021a). Todo esto significa que los tratamientos previenen la neurodegeneración y ayudan a mejorar o conservar la densidad y las conexiones neurales.

Otro factor importante para el buen funcionamiento del sistema nervioso central es la protección contra el estrés oxidativo, fuertemente relacionado con la neuroinflamación. Como podemos ver, El Sayed y col. (2021a y 2021b) muestran que los probióticos son capaces de proteger al cerebro del estrés oxidativo.

Todos los estudios que evalúan densidad neuronal y estrés oxidativo encuentran una mejora en los mismos.

#### **6.4. Cambios comportamentales y de personalidad o emocionales.**

El fin último del tratamiento con probióticos es mejorar el rendimiento cognitivo y la autonomía de las personas.

Akhgarjand y col. (2022) son los únicos en estudiar estos cambios en sujetos humanos. En sus experimentos descubren que el tratamiento con LR HA-114 y BL R0175 mejora el rendimiento cognitivo, aunque BL lo hace a un nivel más general (medido con el MMSE) y LR enfocándose más en el lenguaje (prueba FAS). Ambos probióticos mejoran el rendimiento en actividades instrumentales de la vida cotidiana de forma significativa, pero no las actividades de la vida diaria, más relacionadas con la autonomía personal a nivel general. Además, vemos que estos probióticos protegen frente a la ansiedad (medida con el GAD-7).

Las mejoras en el rendimiento cognitivo se estudian principalmente en modelos animales. Podemos ver que tras la suplementación con probióticos hay una mejora, en general, del desempeño en la TRNO (Webberley y col., 2023; Webberley y col., 2022; El Sayed y col., 2021a y 2021b; Cecarini y col., 2020; Abdelhamid y col., 2021), aunque Kaur y col. (2020) encuentran datos contrarios. También se mejora en el desempeño del test de condicionamiento contextual al miedo (Kim y col., 2021), el test de la piscina de Morris (El Sayed y col., 2021a y 2021b) y tareas realizadas en laberintos como la prueba de alternancia y el laberinto de Barnes (Kim y col., 2021; Fang y col., 2020; Ou y col., 2020). En la prueba de campo abierto no hubo mejoras en 2 de 3 experimentos, pero los ratones pasaban más tiempo en postura de bipedestación, lo que denota un bajo índice de ansiedad (Webberley y col., 2023; Webberley y col., 2022; Ou y col., 2020). Todos estos datos indican que los

probióticos mejoran la curiosidad, la orientación, el aprendizaje, la memoria (de trabajo y no declarativa) y la recuperación de los modelos animales, reduciendo su ansiedad. Solo Kaur y col. (2020) no consiguieron mejoras en el rendimiento cognitivo de los animales, lo que supone que el 88.88% de los experimentos que miden el rendimiento cognitivo en animales y el 90% de los que mide rendimiento cognitivo tanto en personas como en animales consiguen resultados positivos.

### **6.5. Otros resultados**

En el estudio de Kaur y col. (2020) la suplementación probiótica con VSL#3 no se mostró eficaz para regular los niveles de ácidos biliares, péptidos A $\beta$ , citoquinas ni gliosis ni para mejorar la neuroinflamación. Con el probiótico BB MCC Abdelhamid y col. (2021) no encuentran mejoras en la composición de la microbiota intestinal ni en los niveles de Tau fosforilada y Abdelhamid y col. (2022) no consiguen mejorar la densidad neuronal. Estos resultados pueden deberse a que los tratamientos no sean eficaces o a que no hayan sido correctas la administración del tratamiento o la medición de las variables.

En la prueba de campo abierto no se mejora el rendimiento con Lab4P ni con Lab4b (Webberley y col., 2023; Webberley y col., 2022), lo que podría deberse al gran parecido de ambos compuestos.

## **7. Conclusión**

Los estudios analizados ponen de manifiesto las complejas relaciones que se establecen en el diálogo intestino-cerebro ya que la mayoría de estudios encuentran que los cambios producidos en el SN se corresponden con un cambio en la microbiota, que causa también una mejora en el metabolismo de los sujetos animales (excepto en la regulación de los niveles de ácidos biliares). Esto se correlaciona a nivel fisiológico con una reducción en la acumulación de placas A $\beta$  y ovillos neurofibrilares, el descenso de la neuroinflamación, la neurodegeneración y el estrés oxidativo y a nivel comportamental en una mejora del rendimiento cognitivo y de la ansiedad.

### **7.1. Limitaciones, propuestas para futuras investigaciones y repercusiones de esta revisión sistemática.**

Los estudios incluidos en esta revisión sistemática presentan algunas limitaciones en su conjunto, como la poca prevalencia de sujetos humanos y el estar todos desarrollados en inglés (aunque este no sería un gran problema, dado que como se ha mencionado en la metodología la EA no varía mucho entre culturas).

Para futuras investigaciones experimentales se propone investigar los diferentes probióticos comparándolos entre sí para poder determinar cuales son más eficaces en general o para las necesidades concretas de cada sujeto y ampliar el número de estudios con sujetos humanos. También sería interesante comprobar la eficacia de estos tratamientos con variables como el hacer o no deporte o el tipo de alimentación (siguiendo el ejemplo del estudio de Ou y col. (2020), que nos muestran que a veces los probióticos solo son efectivos si el sujeto tiene una dieta normal, en lugar de una alta en grasas). En el caso de futuras revisiones sistemáticas, sería interesante ampliar el rango de tiempo y centrarse en los estudios con personas o en aquellos que estudien algún probiótico concreto.

Si esta línea de investigación sigue dando buenos resultados hasta que estos sean más robustos, el tratamiento con probióticos podría ser un gran avance en la mejora de la salud de las personas y en el aumento de la esperanza de vida. La calidad de vida de las personas también mejoraría, y no solo de los afectados; si el tratamiento consigue mejorar la independencia de las personas con EA todo su entorno gozará también de una mejor calidad de vida.

## 8. Bibliografía

- Abdelhamida M., Zhoua C., Ohnob K., Kuharab T., Taslimaa F., Abdullaha M., Junga C-G., y Michikawaa, M. (2021). Probiotic Bifidobacterium breve prevents memory impairment through the reduction of both amyloid- production and microglia activation in APP knock-in mouse. *Journal of Alzheimer's disease*, 85, 1555-1571.
- Abdelhamid, M., Zhou, C., Jung, C.-G. y Michikawa, M.(2022). Probiotic Bifidobacterium breve MCC1274 mitigates Alzheimer's disease-related pathologies in wild-type mice. *Nutrients*, 14, 2543.
- Akhgarjand, C., Vahabi, Z., Shab-Bidar, S., Etesam, F. y Djafarian, K. (2022). Effects of probiotic supplements on cognition, anxiety, and physical activity in subjects with mild and moderate Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Frontiers in Aging Neurosci*, 14, 1-10.
- Bonfili, L., Cuccioloni, M., Gong, C., Cecarini, V, Spina, M., Zheng, Y., Angeletti, M. y Eleuteri, A. M. (2022). Gut microbiota modulation in Alzheimer's disease: focus on lipid metabolism. *Clinical Nutrition*, 41, 698-708.
- Cecarini, V., Bonfili, L., Gogoi, O., Lawrence, S., Venanzi, F. M., Azevedo, V., Mancha-Agresti, P., Drummond, M. M., Rossi, G., Berardi, S., Galosi, L., Cuccioloni, M., Angeletti, M., Suchodolski, J. S., Pilla, R., Lidbury, J. A. y Eleuteri, A. M. (2020). Neuroprotective effects of p62(SQSTM1)-engineered lactic acid bacteria in Alzheimer's disease: a pre-clinical study. *Aging*, 12.
- El Sayed, N. S., Kandil, E. A. y Ghoneum, M. H. (2021)A. Enhancement of insulin/PI3K/Akt signaling pathway and modulation of gut microbiome by probiotics fermentation technology, a Kefir grain product, in sporadic Alzheimer's disease model in mice. *Frontiers in pharmacology*, 12.

- El Sayed, N. S, Kandil, E. A. y Ghoneum, M., H. (2021) B. Probiotics fermentation technology, a novel kefir product, ameliorates cognitive impairment in streptozotocin-induced sporadic Alzheimer's disease in mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. <https://doi.org/10.1155/2021/5525306>
- Fang, X., Zhou, X, Miao, Y., Han, Y., Wei, J. y Chen, T. (2020). Therapeutic effect of GLP-1 engineered strain on mice model of Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *AMB Express*, 10:80. <https://doi.org/10.1186/s13568-020-01014-6>
- Han, S. T. y Lean, M. E. J. (2014) Metabolic Syndrome. *Obesity and Metabolic Complications*, 43, 80-87. <https://doi.org/10.1016/j.mpm.2014.11.006>
- Kaur, H., Nagamoto-Combs, N., Golovko, S., Golovko, M. Y., Klung, M. J., Combs, C. K. (2020). Probiotics ameliorate intestinal pathophysiology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 92, 114-134.
- Kim, H., Kim, S., Park, S., Park, G., Shin, H., Park, M. S. and Kim, J. (2021). Administration of Bifidobacterium bifidum BGN4 and Bifidobacterium longum BORI improves cognitive and memory function in the mouse model of Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging neuroscience*, 13, 709091.
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C. y Gøtzsche, P. C. (2009). The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med*, 6.
- Luerweg, F. (2022). Alarma en el estómago. *Mente y Cerebro*, Julio/Agosto 2022, 57-61.
- Manasa, J. S., Harish, V., Madhulika, A., Deepika, G., Manohar, K. M., Parimala, V., y Talukdar, R. (2015). Study of Gut microbiome in chronic pancreatitis: association with pancreatogenic diabetes (type 3C diabetes) and exocrine insufficiency. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 13, e101.

- Ou, Z., Deng L., Lu, Z., Wu, F., Liu, W., Huang, D. y Peng, Y. (2020). Protective effects of *Akkermansia muciniphila* on cognitive deficits and amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nutrition and Diabetes*, 10. <https://doi.org/10.1038/s41387-020-0115-8>
- Romano, M. F., Nissen, M. D., Del Huerto, N. M., y Parquet, C. A. (2007). Enfermedad de alzheimer. *Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina*, 75, 9-12.
- Salthun-Lassalle, B. (2021). La microbiota es clave en el desarrollo del sistema nervioso. *Mente y Cerebro*, 109, 56-62.
- Varesi, A., Pierella, E., Romeo, M., Piccini, G.B., Alfano, C., Bjørklund, G., Opong, A., Ricevuti, G., Esposito, C. y Chirumbolo, S. (2022). The Potential Role of Gut Microbiota in Alzheimer's Disease: From Diagnosis to Treatment. *Nutrients*, 14, 668. <https://doi.org/10.3390/nu14030668>
- Vincenz-Donnelly, L. (2021). ¿Empieza el parkinson en el intestino? *Mente y Cerebro*, 106. 17-21.
- Webberley, T. S., Bevan, R. J., Kerry-Smith, J., Dally, J., Michael, D. R., Thomas, S., Rees, M., Morgan, J. E., Marchesi, J. R. y Good, M. A. (2023). Assessment of Lab4P probiotic effects on cognition in 3xTg-AD Alzheimer's disease model mice and the SH-SY5Y neuronal cell line. *International Journal of Molecular Sciences*, 24. <https://doi.org/10.3390/ijms24054683>
- Webberley, T. S., Masetti, G., Bevan, R. J., Kerry-Smith, J., Jack, A. A., Michael, D. R., Thomas, S., Glymenaki, M., Li, J., McDonald, J. A. K., John, D., Morgan, J. E. , Marchesi, J. R., Good, M. A., Plummer, S. F. y Hughes, T. R. (2022). The impact of probiotic supplementation on cognitive, pathological and metabolic markers in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*, 6, 843105.