

MICROBIOTA Y ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA: DISBIOSIS, METABOLITOS Y TERAPIAS EMERGENTES

MICROBIOTA E ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA: DISBIOSE, METABÓLITOS E TERAPIAS EMERGENTES

MICROBIOTA AND AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS: DYSBIOSIS, METABOLITES, AND EMERGING THERAPIES

Alex José Limachi Coello¹
Carlos Daniel Salinas Villegas²
Kevin Patricio Limachi Coello³
Fausto David Quishpe Songor⁴
Paola Carolina Marquez Leon⁵
Dennis Stalin Irua Guerra⁶
Sisa Natshely Hinojosa Soto⁷
Sebastián Adalberto Mora Miñaca⁸

RESUMEN: La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa mortal, que se caracteriza por presentar una esperanza de vida media corta y una importante heterogeneidad fenotípica que no se explica completamente debido a mutaciones genéticas conocidas (como C9ORF72 y SOD1). Si bien se conoce la relevancia de los factores de riesgo ambientales, su relación aún es limitada. El microbioma intestinal actúa como un regulador clave, que influye en la susceptibilidad y progresión de la enfermedad. Estudios recientes realizados en modelos murinos sugieren que el microbioma intestinal puede ejercer efectos modificadores de la enfermedad tanto protectores como destructores a través del control de la inflamación sistémica y la producción de metabolitos activos. El eje bidireccional intestino-cerebro funciona como un sistema clave en esta interacción, involucrando la barrera intestinal, el sistema inmunitario y el SNC. La modulación de la microbiota intestinal (MI) y el estudio del eje intestino-cerebro representan una de las áreas de investigación más prometedoras para comprender la patogénesis de la ELA y otras enfermedades neurodegenerativas, ofreciendo nuevas perspectivas sobre cómo la composición microbiana impacta en la neurodegeneración.

Palabras clave: Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA). Microbiota. eje intestino-cerebro. Butirato. neurodegeneración.

¹ Médico General. Autor - Universidad Técnica de Ambato.

² Médico General. Autor - Universidad Técnica de Ambato.

³ Ingeniero en Biotecnología. Autor - Universidad Técnica de Ambato.

⁴ Médico General. Coautor - Universidad central del Ecuador.

⁵ Odontóloga. Coautor - Universidad Católica de Cuenca.

⁶ Médico General. Coautor - Universidad Regional Autónoma de los Andes.

⁷ Médico General. Coautor - Universidad Central del Ecuador.

⁸ Médico General. Coautor - Ministerio de Salud Pública.

RESUMO: A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa fatal, caracterizada por apresentar uma expectativa de vida média curta e uma importante heterogeneidade fenotípica que não é totalmente explicada por mutações genéticas conhecidas (como C9ORF72 e SOD1). Embora se conheça a relevância dos fatores de risco ambientais, sua relação ainda é limitada. O microbioma intestinal atua como um regulador-chave, influenciando a suscetibilidade e a progressão da doença. Estudos recentes realizados em modelos murinos sugerem que o microbioma intestinal pode exercer efeitos modificadores da doença, tanto protetores quanto destrutivos, por meio do controle da inflamação sistêmica e da produção de metabólitos ativos. O eixo bidirecional intestino-cérebro funciona como um sistema-chave nessa interação, envolvendo a barreira intestinal, o sistema imunológico e o SNC. A modulação da microbiota intestinal (MI) e o estudo do eixo intestino-cérebro representam uma das áreas de pesquisa mais promissoras para compreender a patogênese da ELA e de outras doenças neurodegenerativas, oferecendo novas perspectivas sobre como a composição microbiana impacta a neurodegeneração.

Palavras-chave: Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), microbiota, eixo intestino-cérebro, Butirato, neurodegeneração.

ABSTRACT: Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a fatal neurodegenerative disease characterized by a short median life expectancy and significant phenotypic heterogeneity that cannot be fully explained by known genetic mutations, such as C9ORF72 and SOD1. Although the relevance of environmental risk factors is recognized, their precise relationship with the disease remains incompletely understood. The gut microbiome acts as a key regulator influencing both disease susceptibility and progression. Recent studies in murine models suggest that the gut microbiome may exert both protective and detrimental disease-modifying effects through the regulation of systemic inflammation and the production of bioactive metabolites. The bidirectional gut-brain axis plays a crucial role in this interaction, involving the intestinal barrier, the immune system, and the central nervous system (CNS). Modulation of the gut microbiota and investigation of the gut-brain axis represent one of the most promising areas of research for understanding the pathogenesis of ALS and other neurodegenerative diseases, offering new insights into how microbial composition influences neurodegeneration.

Keywords: Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), gut microbiome, gut-brain axis, Butyrate, neurodegeneration.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Lou Gehrig o enfermedad de neurona motora mixta es una patología neurodegenerativa que se caracteriza por la degeneración progresiva de las neuronas motoras superiores e inferiores. Se manifiesta clásicamente por una parálisis progresiva de la musculatura que culmina en la muerte cuando afecta a los músculos que permiten la respiración en un plazo promedio de 3 a 5 años desde el comienzo de los síntomas.

En las últimas décadas, se ha observado un aumento en la prevalencia de ciertas enfermedades neurodegenerativas. Esta patología afecta a individuos de todas las razas, géneros y etnias y su etiología aún se desconoce, pero se asocia a múltiples factores ambientales, individuales, biológicas y químicas.

En los últimos años varias investigaciones han demostrado posibles relaciones entre la microbiota intestinal (MI) y algunas enfermedades neurodegenerativas, incluida la ELA, por ello ha crecido el interés de comprender el papel del microbioma intestinal en algunos aspectos de la salud humana incluyendo su posible papel en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como la ELA.

La comunicación entre el intestino y el sistema nervioso, comúnmente denominado eje intestino cerebro abarca múltiples vías de señalización que se relacionan con la MI ya que este es un factor que se puede modificar por distintos factores como la dieta, fármacos y ciertos hábitos.

Además, estos microorganismos son capaces de modular la producción de moléculas inmunitarias y producir una amplia gama de metabolitos, neurotransmisores que pueden llegar al cerebro, influyendo en la función de las células neuronales y gliales. Entre estos metabolitos, los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) han captado la atención entre las moléculas producidas por la MI debido a sus potenciales beneficios para la salud. Hasta la actualidad no existe una cura para esta enfermedad y existen solamente 2 fármacos aprobados por la FDA para tratar la patología como el riluzol (un inhibidor del glutamato) y la edavarona (un antioxidante) mismas que no logran prolongar la vida de los pacientes con ELA más allá de varios meses por lo cual existe la necesidad urgente de descubrir y desarrollar terapias alternativas que mejoren la calidad de vida de estos pacientes.

El objetivo de esta revisión narrativa es sintetizar la evidencia actual sobre el papel de la microbiota intestinal en la fisiopatología de la ELA y evaluar el potencial terapéutico de su modulación.

METODOLOGÍA

La metodología empleada para esta revisión narrativa sobre la microbiota y la Esclerosis Lateral Amiotrófica se llevó a cabo en una búsqueda exhaustiva de la literatura científica en bases como PubMed, Scopus, Elsevier, Springer y Cochrane Library.

Se incluyeron artículos publicados en los últimos 10 años en inglés y español, priorizando revisiones sistemáticas y estudios originales. La estrategia de búsqueda empleó términos MeSH y palabras clave, incluyendo ALS, Amyotrophic Lateral Sclerosis, gut microbiome y microbiota.

Los criterios de inclusión se centraron en investigaciones que abordaran la interacción fisiopatológica entre el microbioma intestinal y la ELA. La selección de los artículos se realizó mediante un análisis crítico de textos completos asegurando la calidad y pertinencia las fuentes.

DESARROLLO

Microbiota y el microbioma

El término microbioma hace referencia a todos los microorganismos (hongos, protozoos, virus y bacterias) que coexisten en relación mutualista (simbiosis) en el cuerpo humano, mientras que la microbiota se refiere a los microorganismos que se encuentran en una determinada ubicación como el intestino, la cavidad bucal, genitales, el tracto respiratorio, etc.(McCombe et al., 2019) Cada una de estas localizaciones se encuentran pobladas por una determinada proporción de cada tipo de microorganismo, pero en todas las ubicaciones predominan las bacterias con un 95% del total.(Ding et al., 2019)

Particularmente el tracto gastrointestinal (estómago, duodeno, yeyuno, íleon y colon) alberga una gran cantidad de géneros bacterianos, se estima que el intestino aloja alrededor de 1 kilogramo de bacterias comprendiendo un número de 10^{13} a 10^{14} células, lo que corresponde a una proporción cerca de 1:1 entre los microorganismos y las células humanas. Sin embargo, cada ser humano posee una firma microbiana única.(Ding et al., 2019)

La clasificación taxonómica de estas bacterias se realiza mediante el orden jerárquico de filos, clases, órdenes, familias, géneros y especies. La MI humana está compuesta mayoritariamente por los filos Firmicutes y Bacteroidetes con un 90% del total, mientras que los filos Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria y Verrucomicrobia completan el 10% restante. La proporción entre Bacteroides y Firmicutes varía en las distintas etapas de la vida y en diversas patologías, sin embargo, se cree que una proporción adecuada de la abundancia de estos filos puede ser un parámetro de salud intestinal.(Ding et al., 2019; Vilar et al., 2022)

Posterior al nacimiento, el tracto gastrointestinal del lactante se coloniza rápidamente, pero a lo largo de la vida factores relacionados con el individuo como los genéticos, maternos,

ambientales, estilos de vida, gastrointestinales y clínicos influyen en la composición de su microbioma intestinal, por lo tanto, esta es dinámica y podría modificarse en favor de una mejor salud. Por ejemplo, el tipo de parto influye en la composición de la MI; aquellos niños que nacen por parto vaginal presentan cantidades abundantes de *Lactobacillus* en los primeros días de vida, en contraste, aquellos que nacen por cesárea presentan un déficit de estos microorganismos, pero presentan una mayor cantidad de *Bacteroides* y/o *Clostridium*. (Ding et al., 2019; Vilar et al., 2022)

La MI es capaz de producir metabolitos biológicamente activos que pueden modificar la absorción de nutrientes y la biodisponibilidad de fármacos, neurotransmisores, y células inmunitarias que pueden atravesar la barrera encefálica e influir en el comportamiento de las células neuronales y gliales. Las bacterias intestinales son capaces de fermentar la fibra no digerible en el colon produciendo AGCC como el butirato, un ácido graso de cadena corta antiinflamatorio. (Vilar et al., 2022) Investigaciones recientes han demostrado que los AGCC influyen significativamente en el eje intestino cerebro lo que podría tener efectos en la salud y el funcionamiento de las células del sistema nervioso central. Es por esto por lo que han despertado gran interés entre las moléculas que produce la MI para su estudio, ya que pueden resultar fundamentales para entender la fisiopatología de enfermedades neurodegenerativas y orientar nuevas estrategias terapéuticas en la era moderna. (Moianu; Șerban; Andone, 2023)

Disbiosis

Se considera “eubiosis” al estado en que la proporción de cada microorganismo es normal en el MI, y se denomina “disbiosis” cuando dicha proporción es anormal. Actualmente, la disbiosis intestinal se considera cuando existe un estado de diversidad microbiana reducida y/o cuando existen cambios en la proporción de microorganismos de una misma familia en donde las cepas patógenas aumentan o, por el contrario, las cepas beneficiosas disminuyen o se pierden. (McCombe et al., 2019; Nicholson et al., 2021)

Eje intestino - cerebro

El eje intestino-cerebro se define como una red de comunicación bidireccional que integra el sistema nervioso central y el sistema nervioso entérico. Esta conexión se establece a

través de vías neuroendocrinas, inmunológicas y del sistema nervioso autónomo, donde la MI juega un rol modulador clave. (Bienenstock; Kunze; Forsythe, 2016)

La MI repercute en las células del sistema inmune y neuroendocrinas alterando las señales de neurotransmisores provocando las distintas manifestaciones clínicas. De igual manera estudios realizados en ratones han demostrado un cambio en el microbioma intestinal cuando existe variaciones en el comportamiento neuronal. (Bienenstock; Kunze; Forsythe, 2016)

Existen 3 vías para el funcionamiento de este eje, el sistema inmune, el sistema circulatorio y el nervio vago. (Margolis; Cryan; Mayer, 2021) La relación del sistema inmune frente a la MI se da por cambios moleculares que producen los lipopolisacáridos a las células del sistema inmune tales como macrófagos, células dendríticas y neutrófilos, las cuales producen citoquinas proinflamatorias que atraviesan la barrera hematoencefálica para estimular las neuronas en cuanto a su funcionalidad y activación. El microbioma también puede liberar citoquinas no inflamatorias como las del factor estimulante de granulocitos que también atraviesan la barrera hematoencefálica para actuar sobre la neurogenia del cerebro.

A nivel circulatorio la relación está dada principalmente por la presencia de neurohormonas y ácidos grasos libres. Las neurohormonas como dopamina, serotonina y catecolaminas son liberadas por células neuroendocrinas del intestino que producen modulación en el comportamiento.

6

Un 90% de serotonina es producida en el intestino gracias al microbioma que de manera indirecta actúa en los precursores serotoninérgicos y transportador de 5HT, los cuales modulan la serotonina central. El triptófano (precursor de 5HT) que atraviesa la barrera hematoencefálica también interviene en este proceso.

Se conoce que ni la serotonina ni GABA atraviesan BHE sin embargo la relación con el microbioma se da de manera indirecta mediante el sistema nervioso entérico por liberación de enzimas como glutamato descarboxilasa generadas por algunas bacterias, estas enzimas degradan el glutamato que existe en los alimentos para transformarlo en GABA. Estudios han demostrado la mejoría de síntomas como la ansiedad cuando existen administración de probióticos que ejercen mayor biodisponibilidad de GABA. (Yang, 2025)

Los AGCC (butirato, propionato y acetato) son productos de la hidrólisis de polisacáridos que participa la MI. Estos productos que se generan en el intestino mantienen la

integridad de la BHE además de modular el GABA, glutamato o glutamina. (Ayala et al., 2025; Yang, 2025)

Esclerosis lateral amiotrófica y microbiota intestinal, evidencia hasta la actualidad en ratones

SOD₁ es una enzima importante que cataliza la conversión del anión tóxico superóxido en sustancias menos dañinas como el peróxido de hidrogeno. Anteriormente se creía que la ELA se producía por pérdida de la actividad enzimática, sin embargo, en estudios de modelos animales Knockout se conoce que ciertas mutaciones generan cambios que vuelven a la proteína tóxica por interacción con otras proteínas y no solo por falta de función catalítica. (Cox; Weiner, 2018)

El modelo de ratón SOD₁ (G93A) ha sido de mucha utilidad para entender uno de los mecanismos que produce ELA y a su vez como la creatina y gabapentina funcionan en modelos animales, sin embargo, en humano no se observó una respuesta adecuada tal vez por la sobreexposición del gen mutante en ratones que es muy superior al de un humano. También se ha demostrado como factores como el tratamiento antibiótico puede empeorar el curso de la enfermedad. (Blacher et al., 2019)

Esta estrecha bidireccionalidad entre el sistema nervioso central y la salud intestinal se consolida al observar que la manipulación de la MI con antibióticos en modelos murinos es determinante para el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como, Parkinson y Alzheimer y Esclerosis múltiple. En ratones axénicos, se demostró que algunas células como la microglía que previenen la neuro inflamación tiende a no activarse. Además, se observó que los AGCC son los mensajeros para el desarrollo de la enfermedad. (Blacher et al., 2019)

El gen C9orf72 es la causa más común de ELA y demencia frontotemporal, la evidencia científica demostró que la mutación de este gen en dos grupos de ratones desarrollaron fenotipos distintos, en el grupo que presentaron enfermedades graves y morían precozmente tenían bacterias proinflamatorias, además mediante el uso de antibióticos se pudo eliminar bacterias estimulantes de la enfermedad y así frenar la inflamación, al igual que al trasplantar microbiota fecal de ratones sanos a enfermos se pudo prevenir síntomas de la enfermedad. (Burberry et al., 2020) Esto demuestra la importancia del eje intestino-cerebro y como la MI es un modificador de la enfermedad.

En contraste a la premisa que la MI empeoraba la inflamación, investigaciones recientes demuestran un papel protector al frenar un tipo de microglía neurodegenerativa (MGnD). (Burberry et al., 2020) También se encontró que una disminución de la MI altera vías metabólicas importantes como el triptófano que mantiene la microglía en homeostasis. Adicionalmente la relación entre el intestino y ELA se modifica de acuerdo con la mutación genética del paciente. Esto demuestra que en subtipos de ELA los antibióticos son perjudiciales y para otros subtipos tener un microbiota saludable ayuda a frenar la enfermedad.

La ELA no es únicamente afección al nivel del sistema nervioso central sino también alteración en el sistema gastrointestinal, ya que utilizando el modelo en ratones SOD¹ (G93A) descubrieron que antes de presentarse la sintomatología de la enfermedad, el intestino se encuentra dañado y que la microbiota en ratones enfermos tienen disminución de géneros productores de butirato y Firmicutes. Un estudio administró butirato de sodio a ratones con ELA restaurando los niveles de la proteína ZO-1 (regula la permeabilidad intestinal), disminuyendo la inflamación y mejorando síntomas motores. (Zhang et al., 2017)

Mientras que la administración de *Ruminococcus torques* y *Parabacteroides distasonis* se asocia a progresión rápida y agresiva de la enfermedad al administrar *Akkermansia muciniphila*, se observó mejoría en la sintomatología motora. (Blacher et al., 2019) Este efecto neuroprotector se encuentra mediado por la nicotinamida un metabolito derivado de A.

Niacina (ácido nicotínico y nicotinamida) es precursora de NAD⁺ y NADP⁺, moléculas esenciales en reacciones energéticas de la célula y enzimas que reparan ADN y expresión de genes (Sirtuinas y PARPs) además que ayudan a la regulación de la muerte celular y mejoran las vías de señalización.

La MI alterada, interrumpe la señalización mediada por los AGCC, metabolitos que actúan como mensajeros para que la microglía funcione correctamente. En un estudio del 2024 se administró una mezcla de cepas de probióticos LBE (*Lactobacillus acidophilus*, *bifidobacterium longum*, *Enterococcus faecalis*) en ratones con mutación SOD¹ (G93A) evidenciando una reducción de la activación de glía y de citoquinas proinflamatorias además

que, corrigieron la disbiosis mejorando la permeabilidad intestinal, reduciendo la agregación de la proteína mutante SOD₁ y demostrando mejor conservación de las neuronas motoras. (Xin et al., 2024) Por tanto al dar probióticos, las bacterias envían señales correctas para regular células inmunitarias del SNC por medio de AGCC.

El lipopolisacárido (LPS) es una endotoxina que se encuentra en la pared celular de algunas bacterias de la MI, el cual puede llegar a traspasar la sangre si existe intestino permeable y ocasionando neuro inflamación como en el Alzheimer, Parkinson y ELA. (Brown, 2019) LPS se une a receptores TLR₄ de la microglía dejando hipersensible ante cualquier estímulo y promoviendo la fagocitosis de neuronas sanas. En conjunto LPS aumenta la toxicidad de SOD₁ y TDP 43 provocando la muerte de neuronas motoras. (Brown, 2019)

En modelos animales transgénicos con TDP-43 humana, se inyectó LPS para provocar una inflamación sistémica persistente, demostrando que por medio de la exposición de LPS, TDP 43 salía del núcleo de las neuronas de la medulas espinal para acumularse en el citoplasma, además que se pegaban entre si formando los típicos agregados tóxicos y posterior daño en neurona motoras. (Correia et al., 2015)

Estudios han demostrado que los probióticos no solo funcionan en ratones con SOD₁, sino que también para el modelo TDP-43, ya que se ha demostrado que lo probióticos como, Lactobacillus, Bifidobacterium y Streptococcus, limpian estos agregados de proteína TDP-43 del citoplasma y en consecuencia también logran mayor Integridad de la neurona, del intestino y de la barrera hematoencefálica. (Zhang; Xia; Sun, 2024)

Un estudio del 2020 que utilizó la deficiencia total de SOD₁ observaron cómo los ratones sin esta enzima tienen un estrés oxidativo crónico que lo hacen envejecer precozmente además que tuvo un impacto en el metabolismo principalmente del hígado alterando el metabolismo de glucosa, aumentando marcadores de estrés oxidativo, alteración de aminoácidos e inflamación hepática crónica. (Sagi et al., 2020)

En últimos estudios se ha demostrado como el sistema inmune periférico ayuda a que la progresión de ELA sea lenta, mediante la capacidad del musculo para resistir la denervación por medio de una respuesta inmune reparadora. (Margotta et al., 2023) En un artículo se utilizó estrategias para activar las células inmunes de manera directa en músculos esquelético de ratones con ELA, resultando en una protección motora evitando la denervación, mejorando la

sobrevida de las neuronas motoras y aumentado la coordinación y la fuerza. (Margotta et al., 2023)

Esclerosis lateral amiotrófica y microbiota intestinal, evidencia hasta la actualidad en humanos

Existen cambios en las relaciones de bacterias que coexisten en pacientes que padecen la enfermedad, en donde se encontró que los Bacteroides se hallaban en mayor proporción y su número se mantenía al alza, mientras que el filo Firmicutes y Meganomas se encontraban regulados a la baja, en comparación con los controles sanos. (Nicholson et al., 2021) Un aumento en la proporción de abundancia de Bacteroidetes/Firmicutes se ha asociado con disbiosis intestinal y se los ha correlacionado con diabetes mellitus tipo 2, obesidad, síndrome del intestino irritable, autismo y otras enfermedades neurodegenerativas. Una disminución en la proporción se relacionó con la pérdida de peso. (Nicholson et al., 2021; Zeng et al., 2020)

De manera concordante con esta alteración composicional, varios estudios han reportado una reducción significativa de bacterias intestinales productoras de butirato en pacientes con ELA. Entre las especies más consistentemente disminuidas se encuentran *Roseburia intestinalis* y *Eubacterium rectale*, ambas pertenecientes al filo Firmicutes y reconocidas por su rol clave en la producción de ácidos grasos de cadena corta, particularmente butirato. (Vilar et al., 2022; Zeng et al., 2020) Asimismo, en estudios comparativos entre pacientes con ELA y sus cónyuges sanos se ha evidenciado una menor abundancia de *Prevotella* Spp., otro género de bacterias que mayoritariamente producen butirato, lo que refuerza la hipótesis de una alteración funcional de la MI más allá de factores ambientales compartidos. (Hertzberg et al., 2022)

Se han demostrado múltiples vías que relacionan la microbiota y múltiples metabolitos como el butirato. Estos estudios han demostrado que este y otros metabolitos están implicados en la regulación de distintos procesos fisiológicos y patológicos. Aunque la evidencia es limitada todos los estudios sugieren que, en particular, el butirato desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal, la regulación de la respuesta inmunitaria y la modulación de la inflamación sistémica ya que puede ayudar a la diferenciación de células T reguladoras y puede inhibir la activación de interleucinas y el factor de necrosis tumoral alfa y beta. Por lo tanto, la disminución de bacterias productoras de este metabolito podría contribuir a la disrupción de la homeostasis intestinal y favorecer un entorno

proinflamatorio ya que la evidencia muestra que ambas vías contribuyen a la progresión de la ELA.(Kaul et al., 2024)

Un estudio clínico transversal realizado evidenció que existen cambios en la MI de pacientes con ELA en comparación con individuos sanos. Se encontró un aumento significativo de la inmunoglobulina A secretada (IgAs) en el lumen intestinal, esta inmunoglobulina posee propiedades antimicrobiales y se encuentra en igual proporción que las especies de bacterias patógenas albergadas en este espacio. Este estudio demostró que la IgAs tiene una concentración media significativamente mayor (300%) en pacientes con ELA que en pacientes sin ELA lo cual significa que también se presenta una concentración mucho mayor de especies bacterianas patógenas en el intestino y por lo tanto se encuentran en un estado de disbiosis intestinal. Además, se evidenció que en el 100% de los pacientes afectados con la patología que se incluyeron en el estudio, existieron al menos una especie patógena como *Pseudomona aeruginosa* y *Salmonella* spp.(Vilar et al., 2022)

Los AGCC son producidos mediante la fermentación de la fibra no digerible de la dieta en el intestino grueso por el microbiota. Sus principales productos son el acetato, el propionato y el butirato. La MI y los hábitos alimenticios influyen en la cantidad de ácidos grasos que se encuentran. Estos AGCC son esenciales para mantener un adecuado funcionamiento del intestino ya que mejoran la integridad de la barrera intestinal mediante la producción de moco y estimulan la movilidad del intestino, además, poseen propiedades antiinflamatorias y antitumorales.(Ayala et al., 2025; Vilar et al., 2022)

El butirato es uno de los metabolitos que mayoritariamente se produce por la MI; varios estudios han demostrado que este metabolito fortalece las uniones estrechas de las células intestinales lo que previene la fuga de patógenos y contenidos peligrosos en el lumen intestinal. También, estimula la expresión del gen MUC2 el cual se encarga de la producción de moco en el intestino y de controlar la calidad de la mucina. Además, posee propiedades antiinflamatorias ya que estimula la producción de glutatión lo que limita la inflamación causada por las especies reactivas de oxígeno y, asimismo, inhibe la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos reduciendo así factores proinflamatorios como el interferón gamma, el factor de necrosis tumoral alfa y las interleucinas 1,2,6 y 8. (McCombe et al., 2019; Vilar et al., 2022)

Un mecanismo de los AGCC, que juega un papel crucial, es la inhibición de la enzima histona desacetilasa (HDAC) y la activación de receptores acoplados a la proteína G (GPCR).

Al inhibirla se produce una cantidad mayor de cromatina transcripcionalmente activa lo que se traduce en una expresión génica mejorada en las células objetivo y aumenta la acetilación de histonas; esta represión enzimática esta mediada principalmente por el butirato y el propionato generando un control epigenético que se ha asociado con fenotipos antiinflamatorios y se ha analizado en distintos estudios. Uno de los receptores acoplados a proteína G más estudiados es el GPR43, mismo que se expresa en las células del tracto gastrointestinal y en el tejido adiposo en gran medida. La activación de este receptor por los AGCC ayuda a muchas funciones fisiológicas como la motilidad colónica, su irrigación sanguínea y la absorción de líquidos y electrolitos. La activación de GPCR y la inhibición de HDAC son vías de señalización mediadas por AGCC que influyen de manera directa en células inmunitarias como neutrófilos, monocitos, macrófagos y células dendríticas teniendo un gran impacto en el sistema inmune innato y adquirido al modular distintos procesos celulares como la quimiotaxis, expresión génica, proliferación, fagocitosis, diferenciación y apoptosis.(Changqing et al., 2025; Moianu; Șerban; Andone, 2023)

Las células entero-endócrinas (CEE) poseen distintos receptores en su superficie lo que les permite interactuar con metabolitos bacterianos u otros componentes estructurales. Por ejemplo, los GPCR se encargan de la unión a AGCC y los receptores tipo Toll reconocen patrones moleculares asociados a microorganismos. Estas interacciones son importantes en la estimulación de las aferencias vagales y la transmisión de señales al cerebro.(McCombe et al., 2019; Moianu; Șerban; Andone, 2023)

Además de los mencionados efectos directos e indirectos en el décimo par craneal, los AGCC regulan la estructura y función cerebral normal a través de distintas vías neurohumorales. Las células endoteliales que conforman la barrera hematoencefálica están dotadas de monocarboxilato expresada en su superficie lo que hace que los ácidos grasos traspasen con facilidad esta barrera. Investigaciones indican que el butirato y el propionato fortalecen la barrera mediante distintos mecanismos, como al mejorar la expresión de proteínas de unión estrecha como la ocludina.(Moianu; Șerban; Andone, 2023)

Aunque la captación de los AGCC por el cerebro es limitada, se ha observado que su paso a través de la barrera hematoencefálica puede influir en el nivel de neurotransmisores al reducir las concentraciones de glutamina, glutamato y ácido gama aminobutírico (GABA) en el hipotálamo. Además, pueden modular la síntesis de otros neurotransmisores como la

adrenalina, noradrenalina, dopamina y serotonina al promover enzimas como el triptófano 5 hidroxilasa 1 y la tirosina hidroxilasa. (Moianu; Șerban; Andone, 2023; Vilar et al., 2022)

De igual manera, se ha puesto en evidencia que ciertos microorganismos desempeñan un papel fundamental en la modulación y regulación de algunos neurotransmisores, por ejemplo, *Bifidobacterium infantis* incrementa los niveles de triptófano, un precursor de serotonina. Las especies de *Escherichia*, *Bacillus* y *Saccharomyces* pueden producir noradrenalina; *Bacillus* puede producir dopamina y *Lactobacillus* puede producir acetilcolina. Especies de *Cándida*, *Escherichia*, *Streptococcus*, y *Enterococcus* pueden producir serotonina. *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* pueden generar GABA. Debido a la dificultad para atravesar la barrera hematoencefálica, estos neurotransmisores producidos por la MI actúan sobre el sistema nervioso entérico. La MI que actúa a través de ácidos grasos de cadena corta influye significativamente en la producción de serotonina. Por ejemplo, se sabe que el butirato estimula la secreción de 5-HT al aumentar los niveles de ARNm colónico del triptófano hidroxilasa 1 en las células endoteliales. (Changqing et al., 2025; Vilar et al., 2022)

Debido a que los AGCC, específicamente el butirato, puede encontrarse afectado de manera o indirecta por los cambios producidos en el microbiota, se han realizado diversos estudios que evalúan su eficacia al suplementarla, lo que posiblemente posea características que mejoren el pronóstico de la Esclerosis Lateral Amiotrófica. Se han realizado dos ensayos clínicos aleatorizados que suplementaron fenilbutirato de sodio a pacientes que padecían ELA, sin embargo, no se observaron cambios significativos en grupos tratados con placebo. No obstante, esto deja un camino amplio para la investigación ya que existe una necesidad urgente de descubrir, desarrollar y administrar terapias que prolonguen la esperanza de vida de los pacientes con ELA más allá de lo que es posible en la actualidad. (Changqing et al., 2025; Moianu; Șerban; Andone, 2023)

Prebióticos

Los prebióticos ayudan a mejorar los efectos de los probióticos, ya que son el alimento para que colonicen el intestino y puedan sobrevivir. Son una pieza clave dentro del metabolismo ya que elevan las bacterias beneficiosas como *Akkermansia muciniphila* y especies de *Faecalibacterium*. Dentro de este grupo de prebióticos se incluye inulina, fructooligosacárido (FOS) y galactooligosacárido (GOS), la fermentación de estos genera metabolitos importantes

como butirato, acetato y propionato, también estimula la producción de mucina del intestino, regulando la barrera intestinal.(Kim et al., 2025)

Los prebióticos producen las cadenas de carbono esenciales para que la bacteria genere metabolitos lípidos específicos y ayuda a regular la expresión de genes mediante la beta oxidación, también mejorando la lipotoxicidad. (Kaul et al., 2024)

Probióticos

Los probióticos son cepas de microorganismos vivos seleccionados que al administrarse adecuadamente brindan beneficios en la salud de los huéspedes ya que han demostrado reducir la inflamación y mantener la salud intestinal.(Vilar et al., 2022)

Como se ha descrito anteriormente, algunas cepas poseen propiedades inmunológicas, neurológicas, metabólicas y antimicrobianas especialmente en lo que respecta al control de la disbiosis y la regulación del tránsito intestinal. Por esto, su uso en la ELA radica en reestablecer un equilibrio bacteriano intestinal saludable, específicamente de aquellas cepas que producen AGCC como el butirato, el cual ha demostrado tener propiedades neuroprotectoras y puede modular la respuesta inmunitaria. Esta es la razón por la cual los probióticos se han destacado como una terapia innovadora coadyuvante en la prevención y el tratamiento de la ELA.(Kim et al., 2025) De hecho, se ha realizado un estudio exhaustivo donde se modularon niveles de ciertas bacterias como Akkermansia muciniphila lo cual sugirió la posibilidad de aumentar los niveles de metabolitos neuroprotectores de la nicotinamida. Sin embargo, todavía no existe evidencia sólida sobre qué cepas probióticas deberían ser las más adecuadas para la suplementación en pacientes con ELA, por lo que es necesario realizar ensayos clínicos que consideren la fisiopatología de la enfermedad, la eficacia específica de las cepas probióticas y la calidad, formulación y dosificación del producto. (Ayala et al., 2025; Blacher et al., 2019)

14

Postbióticos

Se ha propuesto el uso de metabolitos bacterianos (postbióticos) en lugar de dar prebióticos ya que justifican el hecho de que a menudo las bacterias vivas no logran colonizar el intestino. Estos metabolitos se han visto implicados en enfermedades metabólicas, inflamatorias y neurodegenerativas por lo cual el uso de metabolómica en personas puede

ayudar a reconocer que metabolito es específico para cada enfermedad y paciente. (Suez; Elinav, 2017)

Si bien los probióticos son la herramienta principal, la utilidad radica en los metabolitos que estas producen, principalmente butirato (AGCC) la cual mejora unión neuromuscular y barren las proteínas tóxicas (TDP-43). (Zhang; Xia; Sun, 2024)

La administración de butirato en ratones con mutación SOD1(G93A) demostró una regulación de la barrera intestinal, disminución de citoquinas proinflamatorias y mejoría en los mecanismos de autofagia, por consiguiente su uso tiende a ser una terapia prometedora. (Zhang; Xia; Sun, 2024)

Un artículo señala el uso de moléculas diseñadas para inhibir la actividad de la triptofanasa, una enzima bacteriana que cataboliza el triptófano para producir indol, este metabolito actúa como compuesto tóxico y neuro inflamatorio que altera el eje intestino-cerebro y la microbiota. Por tanto estas moléculas podrían ayudar en los procesos inflamatorios. (Kargbo, 2023)

El tratamiento (AMX0035) es una terapia combinada constituida por fenilbutirato de sodio que disminuye el estrés celular y taurirsodiol (TUDCA), que mitiga la disfunción mitocondrial. Al prevenir la muerte celular característica de la ELA, se encontró que ralentiza el declive funcional mejorando los marcadores de daño neuronal. (Paganoni et al., 2020)

Con la administración de nicotinamida en modelos murínicos demostró una mejoría en síntomas motores y una mayor supervivencia. Asimismo, se evidenció que la alteración de ácidos biliares y aminoácidos ramificados provocan inflamación sistémica. (Blacher et al., 2019)

Trasplante de microbiota

El trasplante de microbiota se basa en la transferencia de microbiota fecal de un donante sano hacia el tracto gastrointestinal de individuos afectados con la patología. Esta terapéutica trata de revertir la disbiosis que pueda existir al repoblar el tracto gastrointestinal de pacientes con la patología al reponer los grupos de bacterias beneficiosas y disminuir el predominio de bacterias patógenas reduciendo la inflamación intestinal y mejorando su permeabilidad. Aunque existen escasos estudios hasta la fecha que evalúen su beneficio en pacientes, los resultados han sido prometedores en ciertos estudios. Estos coinciden en que el filo Firmicutes se encuentra en mayor proporción en los pacientes con ELA estudiados y los Bacteroidetes se

encontraban disminuidos, sin embargo, posteriormente al trasplante la relación entre ambos mejoró significativamente.

Los individuos afectados cursan con disfunción gastrointestinal y hasta un 50% de los pacientes sufren de estreñimiento lo cual se asocia con disbiosis. Luego del trasplante este síntoma se redujo al igual que los trastornos de ánimo como la ansiedad y la depresión lo que concuerda con la evidencia emergente sobre el eje intestino cerebro. Asimismo, al incrementar la cantidad de Bifidobacterias se incrementó también la producción de GABA por lo que es un prometedor candidato de psicobiótico. Uno de los estudios que se realizaron en personas con ELA quienes usaban dispositivos de ventilación mecánica demostró una notable mejoría después de haber recibido dos sesiones de trasplante de microbiota ya que los pacientes pudieron cambiar de un dispositivo de ventilación invasivo a uno no invasivo lo que significa que puede ser beneficioso para mejorar la tasa de supervivencia del paciente. (Ayala et al., 2025; Mandrioli et al., 2019)

CONCLUSIONES

La evidencia encontrada hasta la actualidad sugiere que la microbiota intestinal juega un papel relevante en el desarrollo de la esclerosis lateral amiotrófica actuando como modulador clave del eje intestino cerebro a través de mecanismos inmunológicos, metabólicos y neuroendocrinos pudiendo influir tanto en la susceptibilidad como en la progresión de la enfermedad.

Los estudios experimentales en ratones han demostrado que la disbiosis intestinal se asocia con un aumento de la neuroinflamación, disfunción de la microglía y alteraciones de la permeabilidad intestinal contribuyendo al daño neuronal. De igual manera metabolitos producidos por microorganismos como los ácidos grasos de cadena corta, de manera especial el butirato, ha demostrado tener funciones antiinflamatorias y neuroprotectoras. Aunque la evidencia en humanos es limitada se ha logrado identificar patrones consistentes de alteración de la alteración de la microbiota en pacientes con ELA como la disbiosis entre bacterias productoras de butirato y especies potencialmente patógenas, por lo que las estrategias terapéuticas enfocadas en corregir la disbiosis mediante el uso de probióticos, prebióticos, postbióticos y el trasplante de microbiota fecal representan caminos prometedores. Para finalizar concluimos en que la microbiota es un componente clave en la fisiopatología de la

enfermedad, no solo como biomarcador, sino como una diana terapéutica innovadora por lo que se requiere mayor desarrollo de estudios longitudinales, controlados con un tamaño de muestra mayor que ayuden a dilucidar el papel causal de la microbiota en la ELA y con esto validar estrategias terapéuticas basadas en su modulación y abrir nuevas perspectivas para el estudio de patologías neurodegenerativas donde hasta el día de hoy las opciones son limitadas.

REFERENCIAS

AYALA, Victoria et al. Microbial Influences on Amyotrophic Lateral Sclerosis: The Gut-Brain Axis and Therapeutic Potential of Microbiota Modulation. **Sclerosis**, v. 3, n. 1, p. 8, 2025.

BIENENSTOCK, John; KUNZE, Wolfgang; FORSYTHE, Paul. The Microbiome Gut Brain Axis and the Consequences of Infection and Dysbiosis. **The American Journal of Gastroenterology Supplements**, v. 3, n. 2, p. 33-40, 2016.

BLACHER, Eran et al. Potential roles of gut microbiome and metabolites in modulating ALS in mice. **Nature**, v. 572, n. 7770, p. 474-480, 2019.

BROWN, Guy C. The endotoxin hypothesis of neurodegeneration. **Journal of Neuroinflammation**, v. 19, n. 1, p. 180, 2019.

BURBERRY, Aaron et al. C9orf72 suppresses systemic and neural inflammation induced by gut bacteria. **Nature**, v. 582, n. 7810, p. 89-94, 2020.

CHANGQING, Li et al. Causal Relationships Between the Gut Microbiota, Inflammatory Cytokines, and Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Mendelian Randomization Analysis. **Brain and Behavior**, v. 15, n. 5, p. e70571, 2025.

CORREIA, Ana Sofia et al. Inflammation induces TDP-43 mislocalization and aggregation. **PLoS ONE**, v. 10, n. 10, p. e0140248, 2015.

COX, Laura M.; WEINER, Howard L. Microbiota Signaling Pathways that Influence Neurologic Disease. **Neurotherapeutics**, v. 25, n. 1, p. 135-145, 2018.

DING, Rui-Xue et al. Revisit gut microbiota and its impact on human health and disease. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 27, n. 3, p. 623-631, 2019.

ERNY, Daniel et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. **Nature Neuroscience**, v. 18, n. 7, p. 965-977, 2015.

HERTZBERG, Vicki S. et al. Gut microbiome differences between amyotrophic lateral sclerosis patients and spouse controls. **Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration**, v. 23, n. 1-2, p. 91-99, 2022.

KARGBO, Robert B. Microbiome Gut-Brain Axis Modulation: New Approaches in Treatment of Neuropsychological and Gastrointestinal Functional Disorders. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v. 14, n. 6, p. 710-712, 2023.

KAUL, Megha et al. Gut microbiota immune cross-talk in amyotrophic lateral sclerosis. **Neurotherapeutics**, v. 21, n. 6, p. e00469, 2024.

KIM, Jin Hee et al. Probiotics as Potential Treatments for Neurodegenerative Diseases: a Review of the Evidence from in vivo to Clinical Trial. **Biomolecules and Therapeutics**, v. 33, n. 1, p. 54-74, 2025.

MANDRIOLI, Jessica et al. FETR-ALS Study Protocol: A Randomized Clinical Trial of Fecal Microbiota Transplantation in Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Frontiers in Neurology**, v. 10, p. 1021, 2019.

MARGOLIS, Kara Gross; CRYAN, John F.; MAYER, Emeran A. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. **Gastroenterology**, v. 160, n. 5, p. 1486-1501, 2021.

MARGOTTA, Cassandra et al. Immune-mediated myogenesis and acetylcholine receptor clustering promote a slow disease progression in ALS mouse models. **Inflammation and Regeneration**, v. 43, n. 1, p. 32, 2023.

MCCOMBE, Pamela A. et al. Gut microbiota in ALS: possible role in pathogenesis?. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 19, n. 9, p. 785-805, 2019.

MOIANU, Anca; ȘERBAN, Georgiana; ANDONE, Sebastian. The Role of Short-Chain Fatty Acids in Microbiota-Gut-Brain Cross-Talk with a Focus on Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 20, p. 15094, 2023.

NICHOLSON, Katharine et al. The human gut microbiota in people with amyotrophic lateral sclerosis. **Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration**, v. 22, n. 3-4, p. 186-194, 2021.

PAGANONI, Sabrina et al. Trial of Sodium Phenylbutyrate Taurursodiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 10, p. 919-930, 2020.

SAGI, Haruka et al. SOD1 deficiency alters gastrointestinal microbiota and metabolites in mice. **Experimental Gerontology**, v. 130, p. 110795, 2020.

SUEZ, Jotham; ELINAV, Eran. The path towards microbiome-based metabolite treatment. **Nature Microbiology**, v. 2, n. 6, p. 17075, 2017.

VILAR, Mariana Dantas de Carvalho et al. Intestinal Microbiota and Sclerosis Lateral Amyotrophic. **Revista Ciências Em Saúde**, v. 12, n. 1, p. 3-13, 2022.

XIN, Zikai et al. Neuroprotective Effect of a Multistrain Probiotic Mixture in SOD1G93A Mice by Reducing SOD1 Aggregation and Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis. **Molecular Neurobiology**, v. 61, n. 12, p. 10051-10071, 2024.

YANG, Eun Jin. The Emerging Role of the Brain–Gut Axis in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Pathogenesis, Mechanisms, and Therapeutic Perspectives. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 17, p. 8419, 2025.

ZENG, Qianqian et al. The alteration of gut microbiome and metabolism in amyotrophic lateral sclerosis patients. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 12989, 2020.

ZHANG, Yong-Guo et al. Target Intestinal Microbiota to Alleviate Disease Progression in Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Clinical Therapeutics**, v. 39, n. 2, p. 322–336, 2017.

ZHANG, Yongguo; XIA, Yinglin; SUN, Jun. Probiotics and microbial metabolites maintain barrier and neuromuscular functions and clean protein aggregation to delay disease progression in TDP43 mutation mice. **Gut Microbes**, v. 16, n. 1, p. 2302315, 2024.