



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**INTERCONEXIÓN ENTRE MICROBIOTA INTESTINAL CON ACCIÓN
PLAQUETARIA Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO
DE LICENCIADA EN TECNOLOGÍA MÉDICA**

**AUTORA: MAIRA ABDALA POBLETE
PROFESOR GUÍA: DR. TM MARCELO ALARCÓN LOZANO**

**TALCA-CHILE
2022**

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2023

Dedicatoria

A mi familia, que siempre me apoyó en los momentos más difíciles y se alegró conmigo por mis logros. Mención especial a mi madre Laura, que a punta de esfuerzo y con sus propios principios, me enseñó y educó, formando a la persona que soy ahora. Mención honrosa a mi hermana Victoria, en la que siempre encuentro un espacio para refugiarme y a mi hermano Francisco, al que espero seguir ayudando en su crecimiento y apoyarlo en todo lo que necesite.

Agradecimientos

A las y los docentes de la Escuela de Tecnología Médica, que me enseñaron todo lo necesario para llegar a ser una futura profesional. El camino fue difícil pero no en vano.

Agradecimiento a mis amigos y amigas, que me apoyaron en mis peores momentos y ayudaron a enfrentar las adversidades y, finalmente, a mi pareja, con quién fuimos apoyo mutuo en este camino universitario.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	9
INTRODUCCIÓN	10
OBJETIVOS	11
1. OBJETIVO GENERAL	11
2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN	12
MARCO TEÓRICO	13
1. MICROBIOTA INTESTINAL	13
1.1 Descripción y desarrollo de la microbiota intestinal	13
1.2 Funciones	15
1.3 Factores que alteran la microbiota intestinal	17
1.4 Disbiosis	20
2. ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS Y MICROBIOTA INTESTINAL	23
2.1 Enfermedades neurodegenerativas: Generalidades	23
2.1.1. Enfermedad de Alzheimer	23
2.1.2. Enfermedad de Parkinson	24
2.1.3. Esclerosis Lateral Amiotrófica	25

2.1.4 Enfermedad de Huntington	25
2.2. Conexión con microbiota: Eje microbiota-intestino-cerebro	26
2.3. Acción de microbiota en enfermedades neurodegenerativas	30
3. PLAQUETAS Y MICROBIOTA INTESTINAL	36
3.1. Plaquetas	36
3.2. Conexión con microbiota intestinal	42
4. INTERCONEXIÓN MICROBIOTA INTESTINAL, PLAQUETAS Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS	49
4.1 Plaquetas y enfermedades neurodegenerativas	49
4.2. Posible interconexión: microbiota-plaquetas-enf. Neurodegenerativas	56
CONCLUSIONES	59
ANEXO: PROPUESTA	60
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Biomoléculas derivadas de la microbiota intestinal que afectan vías de señalización hormonal y molecular en el Sistema Nervioso Central	27
Tabla 2. Estructuras pertenecientes al contenido plaquetario	37
Tabla 3. Funciones desarrolladas por las células plaquetarias en el organismo humano	49
Tabla 4. Anomalías plaquetarias humanas relacionadas con enfermedades neurodegenerativas.	55

ÍNDICE DE FIGURAS

1. MICROBIOTA INTESTINAL

Figura 1. Colonización de microbiota intestinal según tipo de parto	14
Figura 2. Funciones de microbiota intestinal humana	16
Figura 3. Factores que afectan el perfil de la microbiota intestinal	18
Figura 4. Manifestaciones clínicas y patologías asociadas a la disbiosis intestinal	21

2. ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS Y MICROBIOTA INTESTINAL

Figura 5. Vías de comunicación a lo largo del eje intestino-microbiota-cerebro	29
Figura 6. Influencia de microbiota intestinal en la génesis/desarrollo de enfermedades neurodegenerativas.	35

3. TROMBOSIS Y MICROBIOTA INTESTINAL

Figura 7. Receptores plaquetarios	38
Figura 8. Proceso de coagulación y fibrinólisis	41
Figura 9. Vías moleculares y receptores del huésped que relacionan los productos y metabolitos derivados de la microbiota intestinal con fenotipos de enfermedades cardiovasculares y cardiometabólicas	43

Figura 10. Metabolismo de TMAO	44
Figura 11. Esquema resumen que ilustra la participación de la microbiota intestinal en el desarrollo de la hiperreactividad plaquetaria	45
Figura 12. Esquema de interacción de microbiota intestinal con células plaquetarias	48
Figura 13. Efecto del APP/A β y la α -sinucleína en las plaquetas en la EA y la EP	52
Figura 14. Esquema de posible interconexión entre microbiota intestinal, plaquetas y enfermedades neurodegenerativas	58
Figura 15. Propuesta de intervención para evaluar acción de microbiota intestinal en plaquetas	60
Figura 16. Propuesta de intervención para evaluar acción de TMAO en función plaquetaria	61

RESUMEN

En los últimos años, la microbiota intestinal se ha visto implicada en varias patologías humanas, por lo que abordarla como foco investigativo entrega una extensa área de estudio. Su relación con el cerebro y las enfermedades neurodegenerativas ha sido muy documentada y, por otro lado, el nexo con las enfermedades cardiovasculares también guarda una gran data. Como ambos grupos de patologías ocupan los puestos de morbi-mortalidad más altos en el mundo y, al mismo tiempo, las plaquetas y neuronas comparten similitudes estructurales y funcionales, una posible conexión entre estos parámetros no es imposible de imaginar. En relación a esto, el objetivo de este trabajo es tratar de establecer una interconexión entre la microbiota intestinal, las células plaquetarias y las enfermedades neurodegenerativas más comunes. Para poder llevar a cabo esta investigación, se ha realizado una revisión sistemática de artículos científicos consultando bases de datos tales como PubMed, Scopus y Web of Science, con restricción de fecha (2015-2022) y en idiomas español e inglés. La relación con las enfermedades neurodegenerativas se enfoca principalmente en el eje microbiota-intestino-cerebro, el paso de metabolitos y factores pro-inflamatorios, que generan un ambiente inflamatorio en el parénquima cerebral. En cuanto a la conexión con las plaquetas, lo más reportado ha sido el papel que puede ejercer el metabolito bacteriano TMAO en la hiperactivación plaquetaria. La literatura revisada no ha permitido establecer un vínculo concreto entre estos elementos, por lo que aún faltan más estudios e investigaciones que permitan dilucidar o potenciar el posible enlace existente entre estos componentes.

Palabras claves: microbiota intestinal, enfermedades neurodegenerativas, plaqueta, interconexión, TMAO.

INTRODUCCIÓN

El organismo humano es una maquinaria compleja que abarca millones de células, las cuales se agrupan en tejidos, órganos y sistemas, donde finalmente se encargarán de llevar a cabo las funciones vitales para mantener el cuerpo en actividad. Sin embargo, no solo está formado por células eucariontes. En su interior, abarca una gran cantidad de microorganismos tales como hongos, arqueas y bacterias, siendo estas últimas grandes colonizadoras de la microbiota intestinal.

La microbiota intestinal muchas veces ha sido catalogada como otro “órgano” humano, considerando que desarrolla muchas actividades de importancia para el funcionamiento óptimo de individuos/as. Es por esto, que se han relacionado y estudiado en gran cantidad el vínculo entre una alteración en la microbiota con la fisiopatología de diversas enfermedades, encontrándose una gran relación entre estos dos parámetros.

Hay numerosos estudios que han establecido una relación entre alteraciones de la microbiota intestinal (producidas por diversos factores) con patologías neurodegenerativas y cardiovasculares, intentando crear una conexión entre ambos parámetros y dilucidar un mecanismo de acción que podría generar estas enfermedades.

Con respecto a lo mencionado anteriormente y a través de una revisión de la literatura vigente, el objetivo de este trabajo es tratar de establecer una conexión entre microbiota intestinal con estas enfermedades y relacionándolas directamente con la activación plaquetaria, buscando construir un eje microbiota intestinal – activación plaquetaria – enfermedad neurodegenerativa.

OBJETIVOS

1. OBJETIVO GENERAL:

Establecer una posible interconexión entre la microbiota intestinal con la acción plaquetaria y enfermedades neurodegenerativas.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

2.1 Definir las características de una microbiota intestinal humana en condiciones de normalidad.

2.2 Explorar las enfermedades neurodegenerativas más relevantes y su relación con la microbiota Intestinal.

2.3 Examinar la relación entre plaquetas, trombosis y microbiota intestinal.

2.4 Relacionar la disbiosis de la microbiota intestinal con la activación plaquetaria y su acción en patologías neurodegenerativas.

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN

En esta revisión bibliográfica, se intenta establecer un mejor entendimiento y comprensión del rol que cumple la microbiota intestinal en patologías neurodegenerativas y su accionar en las células plaquetarias. Para esto, se indagó en varias revistas de interés científico con el objetivo de adquirir información de fuentes calificadas y de calidad.

Se indagó en bases de datos tales como: PubMed, Scopus y Web of Science, en las cuales se hizo una búsqueda con palabras claves traducidas al inglés tales como: gut microbiota; neurodegenerative diseases; platelets; thrombosis; gut microbiota AND neurodegenerative diseases; gut microbiota AND Parkinson's disease/ Alzheimer's disease/ Amyotrophic Lateral Sclerosis/ Huntington's disease; gut microbiota AND platelets; platelets AND thrombosis; platelets AND Parkinson's disease/ Alzheimer's disease/ Amyotrophic Lateral Sclerosis/ Huntington's disease. En su mayoría, se consideraron documentos actualizados dentro de un rango de 8 años (2015-2022). Todas las revistas seleccionadas pertenecían al Cuartil 1.

Los documentos seleccionados se organizaron según los temas investigados:

- Microbiota intestinal
- Enfermedades neurodegenerativas – microbiota intestinal
- Plaquetas – microbiota intestinal

MARCO TEÓRICO

1. MICROBIOTA INTESTINAL

1.1 Descripción y desarrollo de la microbiota intestinal

El término microbiota humana hace referencia al ecosistema complejo, dinámico y espacialmente heterogéneo habitado por microorganismos vivos, siendo la microbiota intestinal humana una de las más grandes y diversas que existen, contando aproximadamente con 10^3 - 10^4 microorganismos y donde encontramos hongos, arqueas, virus y bacterias (1), de las cuales pertenecen en su mayor parte a los Phylum *Bacteroidetes* y *Firmicutes* (representando entre el 90 al 99% en humanos/as y ratones, la cual varía en distintas enfermedades) (2), con menor cantidad en *Actinobacterias*, y donde están representadas más de 1000 especies, siendo las predominantes *Ruminococcus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* y *Streptococcus spp.* (3, 4). Se calcula que la cantidad de bacterias superan en gran cantidad al número de células humanas, sin embargo, cualquier cifra informada está desactualizada continuamente debido a los constantes informes sobre nuevos habitantes intestinales. En el intestino, estos microorganismos están separados del epitelio por el mucus, colonizando la parte externa de este y alimentándose de sus propios nutrientes (5).

La teoría acerca del comienzo del desarrollo fetal de la microbiota humana y sobre que se genera durante y luego del nacimiento del feto, fue aceptada durante mucho tiempo. Se consideraba la idea de que el feto es estéril debido a la protección de la barrera placentaria mientras se encontraba en el útero y que gracias a esta, se lograba una defensa contra las bacterias intestinales y fecales que habitaban a la madre (6). Sin embargo, las condiciones en que se produzca el nacimiento establecerá una serie de características al momento del desarrollo normal de la microbiota del recién nacido. Estudios han demostrado que un feto

obtenido por cesárea estará expuesto a distintas bacterias en comparación con un neonato nacido por parto vaginal (figura 1). Del mismo modo, también presentarán una falta de respuestas inmunitarias relacionadas con el parto, tales como disminución de citoquinas pro-inflamatorias (IFN- γ , IL-6, IL-1 β , TNF- α). Estas respuestas combinadas podrían alterar el desarrollo normal de la microbiota intestinal en bebés nacidos por cesárea, donde se ha reportado una menor diversidad bacteriana en comparación con neonatos nacidos por parto normal. Estas alteraciones podrían desencadenar, finalmente, un impacto en el desarrollo del sistema inmune del ser nacido (7).

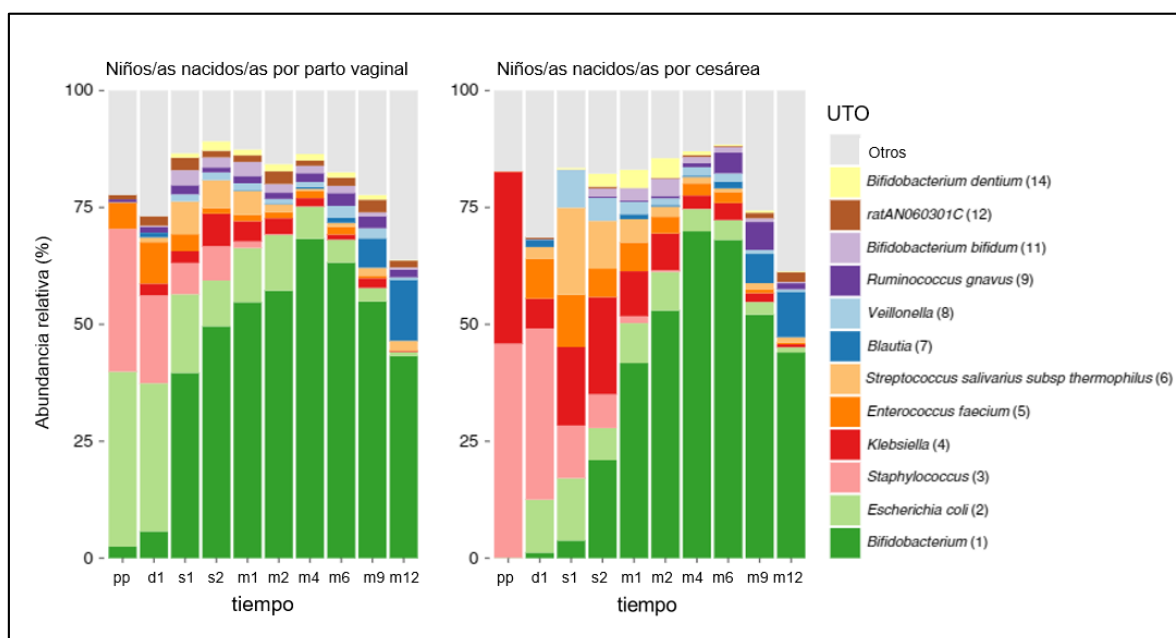


Figura 1. Colonización de microbiota intestinal según tipo de parto. La media de las abundancias relativas de los 12 UTO más abundantes se representa para todas las muestras por punto de tiempo estratificadas por modo de nacimiento. UTO= Unidad taxonómica operativa; pp= post-parto; d= día; s= semana; m= mes. Tomado y adaptado de (Reyman M. y col., 2019) (8).

Un ejemplo importante sobre cómo puede afectar el tipo de nacimiento de los neonatos (según parto natural o cesárea), es la incorporación de *Lactobacillus spp* en el tracto gastrointestinal. Se ha informado que la presencia de este género bacteriano se encuentra formando parte de la microbiota normal de un neonato nacido vía vaginal, mientras que los y las que nacen por cesárea, presentan una menor cantidad de estos microorganismos, lo cual persistió por alrededor de 6 meses post-nacimiento (9).

1.2 Funciones

Dentro de las principales funciones de la microbiota intestinal, se encuentra mantener la integridad de la barrera mucosa intestinal multifactorial y dinámica; actúa en la biosíntesis de vitaminas esenciales que el hospedero es incapaz de producir, como la vitamina B12, folato, vitamina K, entre otras; servir como un sistema de protección contra patógenos que pudiesen llegar a infectar al interactuar con el sistema inmunitario de la mucosa intestinal y colonizar el aparato gastrointestinal tras el reconocimiento de efectores moleculares a través de receptores de reconocimiento de patrones (PPP). Hay algunas evidencias que apoyan el papel de la microbiota intestinal en la influencia de la homeostasis epitelial y recambio del moco (10). Algunas de estas funciones se han sintetizado en la figura 2.

Al-Sasi y cols. declararon la existencia de diversos estudios que sugieren que varias especies de *Lactobacillus spp.* causan una mejora en la barrera del epitelio intestinal, mientras que otros han encontrado un efecto nulo o mínimo de estas bacterias prebióticas sobre la barrera. Estudios en ratones también han demostrado un incremento en la función de barrera intestinal de ratones por parte de estas especies bacterianas (11).

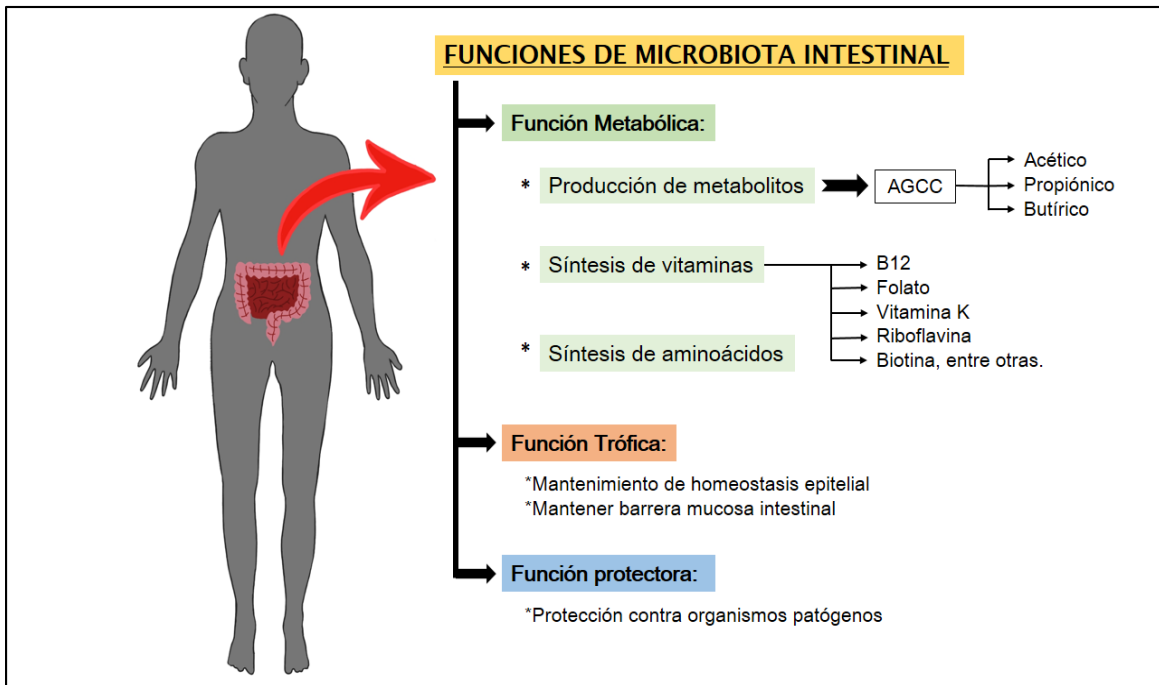


Figura 2. Funciones de microbiota intestinal humana. Funciones de la microbiota intestinal humana normal divididas en 3 categorías: Metabólica, Trófica y Protectora. Fuente: Elaboración propia Abdala M., (2022).

La diversidad de genes en el microbioma otorga una gran cantidad de enzimas, las cuales participan activamente en la producción de vitaminas y síntesis de aminoácidos. Estas moléculas participarían en vías bioquímicas y además, podrían proporcionar nutrientes a células epiteliales del intestino grueso y modular respuestas inmunitarias.

Por ejemplo, la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) son producidos por la microbiota intestinal a través de la fermentación de carbohidratos no digeribles que ocurre principalmente en el colon. Los AGCC más abundantes son el acetato, propionato y butirato, los cuales representan más del 90% de todos los AGCS producidos en el colon (12). Por otro lado, también disminuyen el pH en el colon, provocando una alteración de bacterias patógenas sensibles al pH (familia *Enterobacteriaceae* como *Escherichia coli*, *Salmonella spp.* y *Clostridium spp.*) (13). La ausencia de bacterias generadoras de ACGS en ratones

libres de gérmenes (GF) afecta la absorción de nutrientes, desregula la morfología intestinal y reduce la diferenciación y maduración de las células inmunitarias intestinales, como Linfocitos intra-epiteliales, células Th17 y células T reguladoras (14). Por otro lado, cabe mencionar la labor de butirato como regulador anti-inflamatorio a través de la modulación de la producción de citoquinas, la actividad de las quinasas (inhibición de las histonas desacetilasas) y las vías de señalización asociadas al sistema inmune (12).

En cuanto a la inmunomodulación en personas sanas, la microbiota está en simbiosis homeostática con el/la hospedero/a través de la barrera epitelial intestinal que contiene altas concentraciones de IgA secretora. Esto asegura una comunicación eficaz entre la microbiota y el sistema inmunitario, induciendo un entorno tolerogénico hacia la microbiota y al mismo tiempo, estimulando la actividad del sistema inmune (15).

1.3 Factores que alteran la microbiota intestinal

Recientes informes de la secuenciación de la microbiota fecal humana han demostrado que las diferencias humanas inter-individuales, raciales, geográficas y el propio estilo de vida, afectan la composición de la microbiota gastrointestinal (14), como se ve reflejado en la figura 3.

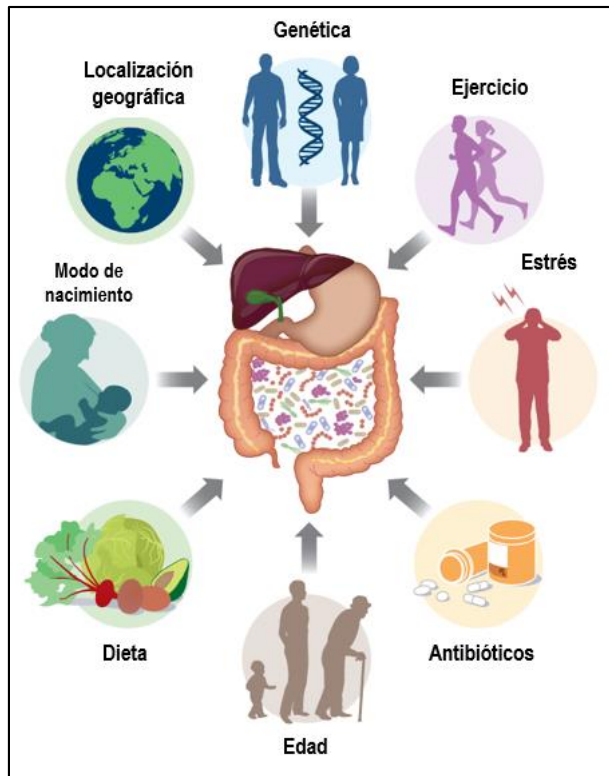


Figura 3. Factores que afectan el perfil de la microbiota intestinal. Múltiples factores pueden impactar, tanto positiva como negativamente la composición y diversidad del perfil de la microbiota intestinal a lo largo de la vida. Tomado y adaptado de (Long-Smith C. y col., 2019) (16).

Aunque existen múltiples factores que pueden provocar una alteración, los componentes de la dieta son uno de los principales factores que producen cambios en la composición bacteriana presente en el aparato gastrointestinal, surgiendo esto desde el nacimiento del feto y su posterior alimentación, dada principalmente por leche materna. Hay estudios que han evidenciado que bebés nacidos/as y alimentados/as con leche materna tienen una mayor variedad de especies bacterianas que aquellos/as que se alimentan a través de fórmulas comerciales, generando una alta colonización de *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* y *Bacteroides spp.*, e inhibiendo la colonización de bacterias patógenas pertenecientes a los géneros como *Escherichia spp.*, *Helicobacter spp.*, *Shigella spp.*, *Vibrio spp.* y *Salmonella spp.* Con una ingesta estimada de aproximadamente 800 mL, la leche

humana representa una fuente de 4-8 bacterias viables/día que pueden influir en el establecimiento de la microbiota intestinal neonatal. De este modo, se puede llegar a pensar que las bacterias de la leche materna puedan actuar como bacterias pioneras de la microbiota intestinal humana (17).

Otro de los factores importantes que tienen un gran accionar frente a la microbiota intestinal humana es la edad, donde aumenta la diversidad a medida que aumentan los años y disminuye con la vejez. Con el posterior crecimiento y la ingesta de alimentos sólidos ricos en fibra y carbohidratos, se produce un aumento en los niveles de *Firmicutes*, y por otro lado, la incorporación de alimentos altos en fibra y proteínas aumenta la presencia de *Bacteroidetes*. Aproximadamente a la edad de 3 años, la microbiota intestinal de los/as niños/as se parecería ya a la de una persona adulta (18). Metchnikoff dilucidó que las personas mayores acumulan auto-toxinas bacterianas putrefactas, que se infiltran desde el colon y postuló que esta fuga convertía a los fagocitos en destructores de los tejidos sanos. La disminución de la diversidad de la microbiota intestinal puede tener una consecuencia perjudicial en el envejecimiento saludable, y por tanto, en la longevidad (14). Con respecto al envejecimiento, la microbiota puede verse afectada y disminuida debido a los cambios en la digestión y la absorción de nutrientes, sumando también la debilidad del sistema inmune al llegar a la vejez (18). Un estudio hecho con ratones homogéneos demostró que el envejecimiento natural disminuye la biodiversidad de la microbiota (aumento de *Proteobacterias* y reducción de *Bifidobacterium spp.*) y que estos ratones presentaban una disminución de la biosíntesis de algunas vitaminas, así como de genes encargados de la reparación del DNA (14).

Según la revisión hecha por Chang y Kao (19), hay estudios concluyentes que relacionan la acción de factores propios del huésped asociados al epitelio de la microbiota intestinal (tales como sensores inmunitarios innatos, la barrera mucosa epitelial, péptidos antimicrobianos, microvellosidad epitelial, entre otros) y el impacto relevante que pueden causar en la estructura y composición de la flora intestinal bacteriana. Se evidenció una

elevada variación principalmente en los Phylum *Bacteroidetes*, *Firmicutes* y *Proteobacterias*.

Últimas investigaciones han sugerido que la microbiota intestinal puede ser regulada con microorganismos beneficiosos, que podrían establecer un equilibrio y prevenir enfermedades al reemplazar microorganismo patógenos (20). Estos microorganismo beneficiosos son conocidos como probióticos. Son clasificados en levaduras y bacterias, siendo estas últimas *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Streptococcus spp.* y *Lactococcus spp.*, entre otras (2). Los prebióticos son partículas alimentarias no digeribles que aumentan la estimulación, desarrollo y crecimiento de diferentes microorganismos en el colon; mejoran la digestión y aportan lo necesario para que las diversas especies bacterianas puedan desarrollarse de manera óptima.

1.4 Disbiosis

De acuerdo a lo expuesto anteriormente, frente a la gran complejidad que conlleva la existencia de la microbiota intestinal en el ser humano/a y los numerosos factores que se ven involucrados tanto en el desarrollo, funcionalidad y desempeño con el que se ejercen estas funciones, es posible que se puedan provocar alteraciones en cualquiera de estos parámetros como consecuencia de factores ambientales o externos que perturbarán el ecosistema microbiano en un grado que excede sus capacidades de resistencia y resiliencia (capacidad de resistir a perturbaciones externas y volver rápidamente a un estado saludable) (21). A este desbalance se le conoce como disbiosis.

Una vez que se producen estos cambios en la abundancia y composición de la microbiota intestinal, provocarán la aparición o desarrollo de algunas enfermedades, como las que se presentan en la figura 4, que se han relacionado con diversos trastornos

gastrointestinales (enfermedad inflamatoria, síndrome del intestino irritable, enfermedad celiaca) y extra-intestinales del ser humano/a, tales como alergias, asma, síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y obesidad (22, 23).

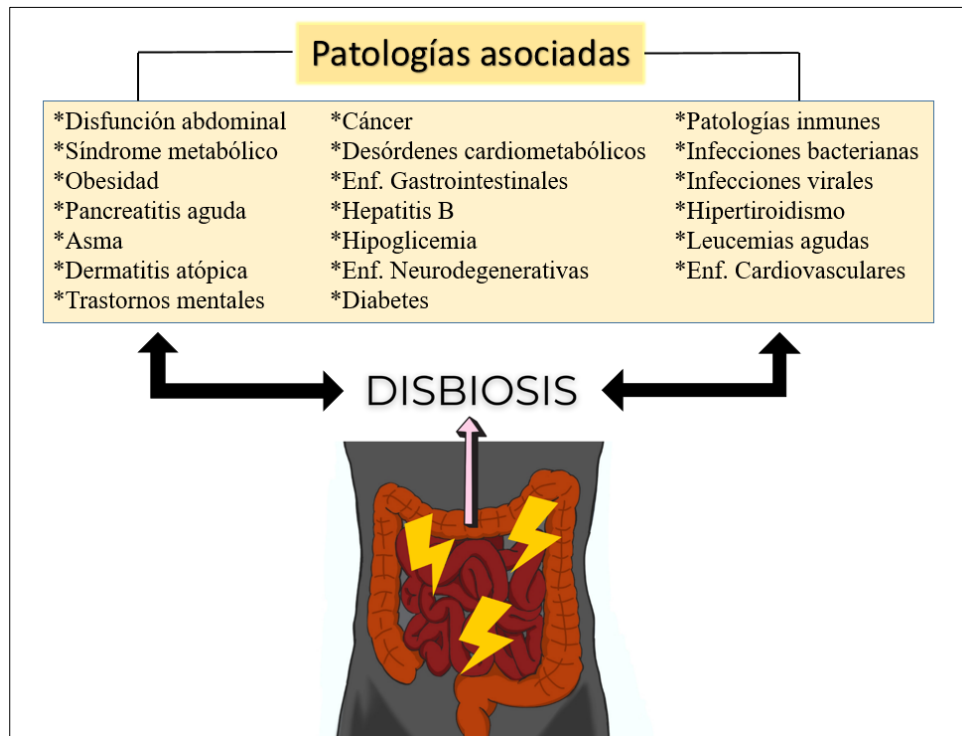


Figura 4. Manifestaciones clínicas y patológicas asociadas a disbiosis intestinal. Muchas enfermedades han sido relacionadas con el desequilibrio de la comunidad bacteriana que habita en el intestino humano/a, actuando como factores desencadenantes o consecuencias de esta condición. Fuente: Elaboración propia Abdala M., (2022).

Estudios recientes han concluido que la alteración del equilibrio microbiano intestinal también puede tener consecuencias a largo plazo en patologías inmunológicas (18). Algunos estudios epidemiológicos han demostrado que una menor exposición a bacterias ambientales durante los primeros años de vida se asocia a un mayor riesgo de desarrollar alergias y asma más adelante (24).

Existe una gran variedad de estudios que han demostrado la existencia de una relación entre un desbalance en la proporción existente de *Firmicutes* y *Bacteroidetes* con la obesidad (15). La abundancia de *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium parusnitzii* y el género *Bacteroidetes* disminuyó, mientras que la abundancia del Phylum *Firmicutes* aumentó significativamente (1). Sin embargo, otras investigaciones han concluido que esta relación no se da en todos los casos y que no llega a afectar niveles taxonómicos altos como Phylum e incluso, no se vería afectada la categoría de “especie” (25).

Con respecto a la enfermedad intestinal inflamatoria y el síndrome del intestino irritable, hay pruebas sólidas que apoyan una implicancia de la microbiota en estas patologías, sin embargo aún no se sabe si la disbiosis es causante, contribuye o es una consecuencia de la enfermedad (15). Las alteraciones en la composición de la microbiota pueden conducir al desequilibrio de las sub-poblaciones de células T (Th1, Th2, Th17 y células T reguladoras), provocando una inflamación intestinal (26).

La enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa son las formas más prevalentes de enfermedades intestinales inflamatorias. Existe evidencia de que la disbiosis intestinal juega un papel importante en la patogenia de la enfermedad, viéndose disminuido el Phylum *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, mientras que aumentaba la cantidad de la familia *Enterobacteriaceae* (1, 15, 23), viéndose específicamente la disminución de bacterias anaerobias comensales tales como *F. prausnitzii*, *Clostridium spp.* y *Bacteroidetes fragilis* (26). Estudios experimentales hechos a partir de trasplantes de microbiota intestinal de ratones con enfermedad intestinal inflamatoria a ratones libres de gérmenes mostraron la manifestación de síntomas clínicos de la enfermedad (1).

La relación de la disbiosis con enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares será abordada en los capítulos posteriores.

2. ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS Y MICROBIOTA INTESTINAL

2.1 Enfermedades neurodegenerativas

Las enfermedades neurodegenerativas constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades crónicas (hereditarias o adquiridas) que afectan al sistema nervioso central (SNC) y se caracterizan por una pérdida neuronal progresiva en áreas concretas cerebrales o sistemas anatomofuncionales, llevando a que el/la paciente sufra una gran discapacidad física, intelectual y social y, como resultado, dependencia y disminución de la calidad de vida de la persona (27). Muchos estudios e informes han demostrado que la microbiota intestinal interfiere indirectamente en patologías cerebrales a través de diversos mecanismos neuro-inflamatorios. A continuación, se describen algunas enfermedades neurodegenerativas más relevantes y que han sido relacionadas con una posible alteración de la microbiota intestinal.

2.1.1. Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia relacionada con la edad. Los primeros síntomas clínicos de la EA son inespecíficos e incluyen cambios en el pensamiento o comportamiento, deterioro de la memoria relacionado a la información nueva y cambios disfuncionales en el lenguaje y habla. La EA es reconocida como una causa común de un estimado 60-80% de los casos de demencia (28). La presencia de depósitos extracelulares de beta-amiloide ($A\beta$) en forma de placas neuríticas y la acumulación intracelular de la proteína TAU hiperfosforilada en forma de ovillos neurofibrilares (NFT) siguen siendo los principales criterios neuropatológicos para el diagnóstico de la EA. Se ha integrado un modelo que también involucra respuestas de retroalimentación y alimentación de la vasculatura deteriorada, el estrés oxidativo y la proteólisis neuronal. En los últimos

años, se ha dado más importancia a la disfunción del Eje microbiota-intestino-cerebro en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer (29).

2.1.2. Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por la acumulación intracelular de agregados de α -sinucleína en varios niveles del eje cerebral, incluyendo el sistema nervioso central y el sistema nervioso entérico (30). Es un trastorno multifactorial que tiene un fuerte componente ambiental, ya que menos del 10% de los casos son hereditarios. En la EP, se presentan síntomas como déficits motores, los cuales podrían ser temblores, rigidez muscular y deterioro de la agilidad, entre otros (31). La α -sinucleína es abundante en la periferia durante el desarrollo humano y continua existiendo en la periferia en la edad adulta, lo que podría sugerir que puede cumplir diversas funciones afuera del SNC y si fuese así, se podría explicar la existencia de síntomas no motores en esta patología (32). Las pruebas clínicas y neuropatológicas indican que los cambios neurodegenerativos en la EP van acompañados de una desregulación gastrointestinal, siendo el estreñimiento el síntoma temprano más común en la EP y que puede afectar al 70% de estos/as pacientes. Las bacterias intestinales y los metabolitos bacterianos podrían desempeñar un papel en la patogénesis de la EP al promover un entorno pro-inflamatorio en el intestino y, además, la inflamación intestinal asociada a la disbiosis puede contribuir al mal plegamiento de la α -syn (30). Es de este modo que la evidencia emergente sugiere que las alteraciones en la composición del microbioma intestinal afectan la neurodegeneración a través de la neuroinflamación en la patogénesis de la enfermedad de Parkinson (33).

2.1.3. Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta principalmente a las neuronas motoras superiores e inferiores de la corteza cerebral, el tronco del encéfalo y la médula espinal, lo que provoca una parálisis muscular progresiva e irreversible (34). En los últimos años, se ha avanzado mucho en la identificación de las mutaciones genéticas y, en algunos casos, los fenotipos particulares se asocian con variantes genéticas específicas. Sin embargo, la significativa heterogeneidad, incluso dentro de las familias de los pacientes que padecen la enfermedad, sugiere que los factores de riesgo ambientales desempeñan un papel (35) y es probable que esta enfermedad sea el resultado de una compleja interacción gen-ambiente (36). Se caracteriza generalmente por síntomas relacionados con las extremidades o el bulbo como manifestación clínica inicial, mientras que el compromiso respiratorio es la presentación en la fase final. Las pruebas acumuladas sugieren la interacción multidireccional entre el SNC y el microbioma intestinal, que recientemente ha demostrado tener un impacto en la transmisión neuronal, la actividad neuronal y los comportamientos complejos del hospedero (37). Del mismo modo, modelos de ratones han demostrado una flora entérica alterada en la fase inicial de la ELA, lo que apunta a un posible papel de la microbiota intestinal en la patogénesis de esta enfermedad (38).

2.1.4 Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo que implica una sintomatología compleja, que incluye déficits cognitivos, psiquiátricos y motores progresivos. Está causada por la expansión de la repetición en tándem de trinucleótidos (CAG) en el gen de la proteína huntingtina (HTT) que se encuentra en el cromosoma 4p16.3, que codifica un tracto de poliglutamina expandido en la proteína Huntingtina. La Huntingtina se expresa de forma ubicua en todo el cuerpo, afectando tanto al cerebro como

a la periferia, incluso a lo largo del tracto gastrointestinal (39). En el cerebro, la enfermedad de Huntington afecta a los ganglios basales de forma temprana y severa, pero los efectos cerebrales de la enfermedad progresan y se generalizan a una serie de estructuras corticales y subcorticales, afectando tanto a la materia gris como a la blanca (40). Los síntomas no neurológicos asociados a la disfunción GI representan complicaciones significativas en los pacientes con EH, incluyendo la pérdida de peso, el estreñimiento y la deficiencia de nutrientes, que en última instancia afectan a la calidad de vida del paciente (39).

2.2 Conexión con microbiota intestinal: Eje microbiota-intestino-cerebro

El tracto gastrointestinal (TGI) se comunica con el Sistema Nervioso Central (SNC) a través del eje intestino-cerebro, el cual es un sistema bidireccional y dinámico conformado por la microbiota intestinal, el sistema nervioso entérico, el SNC, los sistemas nerviosos parasimpático y simpático. Este eje consiste en conexiones neurológicas directas, señales endocrinas (neuropéptidos, moléculas de señalización) y factores inmunológicos (41, 42). Los nuevos datos sugieren que la función y salud del SNC están modulados por la interacción entre: 1) neurotransmisores, hormonas y neuropéptidos producidos por el intestino (Tabla 1), 2) composición de Microbiota intestinal y 3) integridad de la pared intestinal (barrera al entorno externo) (43), las cuales se pueden hacer por 2 vías que se han visto implicadas en esta comunicación: a través del nervio vago y por la transmisión de moléculas de señalización a través del sistema circulatorio y de la barrera hematoencefálica (BHE) (44), que se puede apreciar en la figura 5. Una posible disbiosis podría generar que lleguen mensajes poco saludables al cerebro, los cuales se manifestarán en una inflamación de bajo grado, homeostasis desequilibrada y un aumento en la degeneración celular, lo que posiblemente provocaría finalmente una enfermedad neurológica (41).

TABLA 1. Biomoléculas derivadas de la microbiota intestinal que afectan vías de señalización hormonal y molecular en el Sistema Nervioso Central.

BIOMOLÉCULA	FUNCIONES	PATOLOGÍA ASOCIADA	REFERENCIA
ÁCIDO FERÚLICO (AF)	<ul style="list-style-type: none"> -Proliferación células madre neuronales (neurogénesis) -Regulación proliferación celular -Acción protectora (regulación de proteínas antioxidantes) -Regulación apoptosis (proteína CRMP-2) 	<ul style="list-style-type: none"> -Enfermedad de Alzheimer -Enfermedad de Parkinson 	(42)
ÁCIDOS GRASOS DE CADENA CORTA (AGCC)	<ul style="list-style-type: none"> -Efectos antiinflamatorios -Modulación síntesis de neurotransmisores y expresión de receptores -Butirato y propionato: Control de producción de catecolaminas -Papel neuroprotector -Fuente energética para células y tejidos 	<ul style="list-style-type: none"> -Enfermedad de Alzheimer -Enfermedad de Parkinson 	(42, 45, 46)
HISTAMINA	<ul style="list-style-type: none"> -Proliferación celular -Cicatrización de heridas -Regulación células inmunitarias -Neurotransmisor 	<ul style="list-style-type: none"> -Enfermedad de Alzheimer 	(42)

GRELINA	-Neuropéptido en SNC -Efecto neuprotector	-Enfermedad de Alzheimer -Enfermedad de Parkinson	(42)
TRIPTÓFANO	-Síntesis de serotonina	-Demencia -Enfermedad de Huntington -Enfermedad de Alzheimer	(42)
DOPAMINA	-Neurotransmisor -Precursor de catecolaminas	-Enfermedad de Parkinson -Enfermedad de Alzheimer	(47, 48)
GABA	-Neurotransmisor inhibidor del Sistema Nervioso -Modula transmisión sináptica en Sistema Nervioso Entérico	-Trastornos del SNC (trastornos del comportamiento, dolor y sueño, entre otros)	(46-48)
GLUTAMATO	- Transferir las señales sensoriales intestinales al cerebro a través del nervio vago	-Enfermedad de Alzheimer	(48)

CRMP-2= Proteínas mediadoras de la respuesta de colapsina; SNC= Sistema Nervioso Central; GABA= Ácido gamma-aminobutírico. Fuente: Elaborado por Abdala M., (2022).

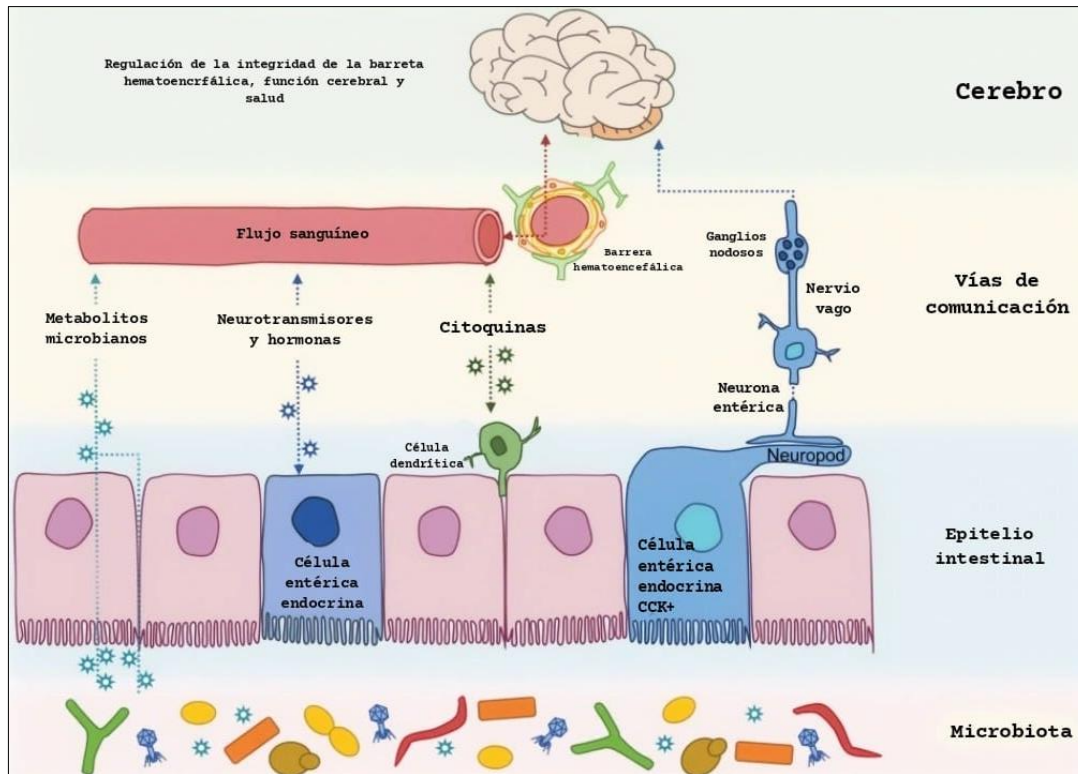


Figura 5: Vías de comunicación a lo largo del eje microbiota-intestino-cerebro. Una compleja interacción de redes de señalización de células epiteliales, inmunitarias y neuronales está implicada en la detección y comunicación de los cambios en los metabolitos microbianos en el intestino y el cerebro, con la participación de rutas circulatorias y neuronales. Tomado y adaptado de (Parker A. y col., 2020) (44).

La microglía es una de las principales células inmunitarias innatas del SNC, desempeña un papel decisivo en la defensa inmunitaria y contribuye al desarrollo y la homeostasis del cerebro (49). Los astrocitos son las células de la glía más numerosas del SNC y cuando están en su forma activada (astrocitos A1), expresan y liberan citoquinas que modifican la permeabilidad de la BHE, por lo que puede causar una desregulación vascular y desorganización de esta. Durante el envejecimiento, sufren una modificación morfológica y funcional que se asocia a cambios en la función celular y que pueden comprometer la integridad de la BHE (50). La microbiota contribuye a la homeostasis de la microglía, potencialmente mediada por la señalización a través de los AGCC. Se ha informado que los

AGCC derivados de la dieta promueven las células T reguladoras para contrarrestar la autoinmunidad en el SNC (49).

2.3. Acción de microbiota en enfermedades neurodegenerativas

Diversos reportes han involucrado a la microbiota intestinal con las enfermedades neurodegenerativas. Aunque las bacterias específicas responsables de estas alteraciones compositivas y funcionales pueden diferir entre las distintas enfermedades, se ha propuesto que estos cambios a gran escala en la microbiota intestinal pueden desempeñar un papel importante en la progresión y el mantenimiento de la enfermedad, potencialmente a través de la activación inmunitaria y la inflamación sistémica (51).

Con respecto a la enfermedad de Parkinson, Sampson y col. demostraron a través de trasplantes fecales de pacientes con EP a ratones que sobre-expresaban α -sinucleína un deterioro significativo en la función motora, en relación con los ratones que sobre-expresaban la misma molécula de α -sinucleína, pero que habían recibido trasplantes fecales de personas sanas, por lo que las bacterias intestinales regulan los déficits motores distintivos, la patología de la α -sinucleína y la neuroinflamación. (31). La α -sinucleína se ha identificado también en fibras nerviosas de la mucosa y submucosa y en ganglios del sistema nervioso entérico (52).

Unger y col. analizaron la microbiota y los AGCC en muestras fecales de pacientes con esta patología y controles sanos de la misma edad. Reportaron una disminución significativa en la concentración del Phylum *Bacteroidetes* (con disminución de la familia *Prevotellaceae* principalmente), familia *Lachnospiraceae* y especies del género *Blautia*; y una mayor abundancia de los géneros *Bifidobacterium*, *Akkermansia* y la familia *Enterobacteriaceae* (53), generando tales alteraciones una posible afección en la integridad de la barrera intestinal, producción de AGCC e inflamación. Las especies de *Prevotella*

producen mucina, la cual actúa para mejorar la integridad de la barrera intestinal. Es por esto que una menor cantidad de estas bacterias puede conducir a una disminución de la permeabilidad de la barrera en los pacientes con Parkinson y la subsiguiente translocación bacteriana. La administración de AGCC a ratones libres de gérmenes que sobre-expresan la α -sinucleína exacerbó el déficit motor a un nivel comparable al de ratones colonizados convencionalmente, lo que podría sugerir que los AGCC son facilitadores del efecto adverso que tiene la microbiota sobre los síntomas motores (52).

Los estudios sugieren que la disbiosis producida podría desempeñar un papel en la inducción de un estado intestinal pro-inflamatorio, y que conduciría a la deposición de agregados de α -sinucleína en el sistema nervioso entérico (SNE), los cuales podrían llegar al cerebro a través del nervio vago. Además, la inflamación local generada por la sobreestimulación del sistema inmunitario innato y/o sobrecrecimiento bacteriano del intestino, junto con la mayor permeabilidad de la membrana intestinal (54) podría producir un escape del intestino de mediadores de inflamación y productos como LPS, provocando un estado pro-inflamatorio sistémico. Pueden llegar al cerebro a través del torrente sanguíneo o a través del nervio vago, desencadenando o empeorando la neuroinflamación y depósito de α -sinucleína (55).

En la enfermedad de Alzheimer, la disbiosis de la microbiota y el envejecimiento se relacionaron con el aumento de la permeabilidad intestinal, con el posterior paso de microbios y productos de la microbiota intestinal a circulación, los que podrían llegar al cerebro y contribuir a la patogénesis de la enfermedad, al igual que en la enfermedad de Parkinson (55).

Un estudio realizado para examinar la asociación entre la microbiota intestinal y la progresión de la patología de Alzheimer, comparó el microbioma fecal de ratones WT y modelos de EA (ratones APP/PS1) desde una edad temprana. Se observó un cambio en la

composición de la microbiota de ratones adultos jóvenes y APP/PS1 y una tendencia a la disminución de la diversidad microbiana en ratones de más edad. Los resultados también indicaron que los cambios en la composición se producen antes de la detección de amiloidosis obvia en la corteza cerebral de ratones APP/PS1 (56).

Vogt y col. caracterizaron la composición taxonómica de muestras fecales de pacientes con y sin diagnóstico de demencia por EA, donde identificaron que a nivel de Phylum, los participantes con EA tenían una menor abundancia de *Firmicutes* (familias como *Ruminococcaceae*, *Peptostreptococaceae* y *Clostridiaceae*, entre otras) y *Actinobacterias*, (género *Bifidobacterium*) y una mayor abundancia de *Bacteroidetes* (género *Bacteroides*) en comparación con los participantes de control. Ciertas especies de *Bifidobacterium* se asocian a propiedades antiinflamatorias y a la disminución de la permeabilidad intestinal (51). La alteración de la integridad de la barrera epitelial intestinal puede permitir la translocación no regulada de la microbiota patógena fuera del intestino, que luego se disemina en el SNC a través de la alteración de la BHE (29). Otro estudio demostró que la presencia de LPS en cerebros de personas con EA era mayor que en comparación con los cerebros control (57), y el aumento de la abundancia de bacterias intestinales Gram negativas como género *Bacteroides* en los participantes con EA, puede dar lugar a un aumento de la translocación de LPS desde el intestino a la circulación sistémica, lo que a su vez puede contribuir o exacerbar la patología de la EA a través de la inflamación u otros mecanismos (51), producto de la transcripción de vías proinflamatorias y citotóxicas en los astrocitos y la ruptura de las uniones estrechas intercelulares, lo que provoca más alteraciones estructurales y funcionales de la BHE (50).

Honarpushen y col. identificaron que la disfunción de la barrera intestinal, la desregulación de la absorción y la deposición vascular de A β en la barrera ocurren antes de que la agregación cerebral de A β sea detectable, por lo que sus resultados sugieren y apoyan que la desregulación intestinal puede inducir un estado pro-inflamatorio en la circulación

periférica que puede iniciar o contribuir a la progresión de la acumulación cerebral de A β (58).

Con respecto a la enfermedad de Huntington, el estudio realizado por Kong y col. (59) evidenció una mayor abundancia del Phylum *Bacteroidetes* y disminución proporcional de *Firmicutes*. Este cambio proporcional provoca alteraciones en los niveles de ácidos grasos de cadena corta, que pueden afectar la disponibilidad de nutrientes en el intestino y contribuir a la pérdida de peso, el cual es un síntoma característico de esta patología, evidenciando que se podría ver afectada por la disfunción gastrointestinal. Hay estudios en modelos de ratón con la enfermedad que demuestran una disfunción intestinal y endocrina, incluyendo anormalidades hormonales, disminución de neuropéptidos entéricos, disminución del grosor de la mucosa y la longitud de las vellosidades, encontrando también un aumento en el Phylum *Bacteroidetes* y una disminución proporcional en *Firmicutes*, familias *Lachnospiraceae* y *Akkermansiaceae*, que se relacionan directamente con procesos inflamatorios, ya que *Lachnospiraceae* y *Firmicutes* producen ácido butírico (reducen la inflamación) y la familia *Akkermansiaceae* tiene un papel primordial en el mantenimiento de la barrera intestinal (40, 60). Estas evidencias de disbiosis en la enfermedad de Huntington no son del todo sorprendentes, ya que la este desequilibrio intestinal está estrechamente asociada con la motilidad gastrointestinal y los pacientes con esta afección tienen complicaciones intestinales (61).

Por último, se realizó una revisión de la literatura y algunos estudios relacionados con Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), y se pueden describir conclusiones similares a las anteriormente mencionadas. Un estudio realizado con 66 personas con esta enfermedad y 61 pacientes control concluyó que las personas con ELA presentaban niveles reducidos de bacterias productoras de AGCS anti-inflamatorios en el sistema gastrointestinal, con respecto a los controles (36). Un estudio realizado con modelos de ratones transgénicos que presentaban la enfermedad de ELA fueron interceptados con el objetivo de agotar su microbioma. Este acto generó un deterioro motor más rápido en comparación con los ratones

transgénicos SOD1 que contaban con su microbiota intestinal normal. Al comparar los microbiomas de estos ratones con los controles, se evidenció que los primeros presentaban una composición distinta, incluso antes de la aparición de la discapacidad motora, por lo que se sugirió que las alteraciones en la microbiota no fueron secundarias a la disfunción motora (62).

De acuerdo a la información entregada, se puede observar que la composición de la microbiota intestinal podría jugar un importante rol en las patologías mencionadas, ya que la disbiosis podría tener un impacto en la inflamación intestinal y sistémica al alterar las funciones protectoras de la barrera hematoencefálica, incluida la regulación de la permeabilidad, generando el paso de metabolitos y elementos bacterianos a través de esta barrera y finalmente poder llegar así al SNC, o a través de la comunicación bidireccional entre moléculas microbianas que se generan en el intestino con el SNC a través del nervio vago, lo cual se esquematiza en la figura 6. A pesar de los diversos estudios y descubrimiento, aún no se conoce el mecanismo exacto por el cual la microbiota intestinal puede afectar a la fisiología de la barrera hematoencefálica (63).

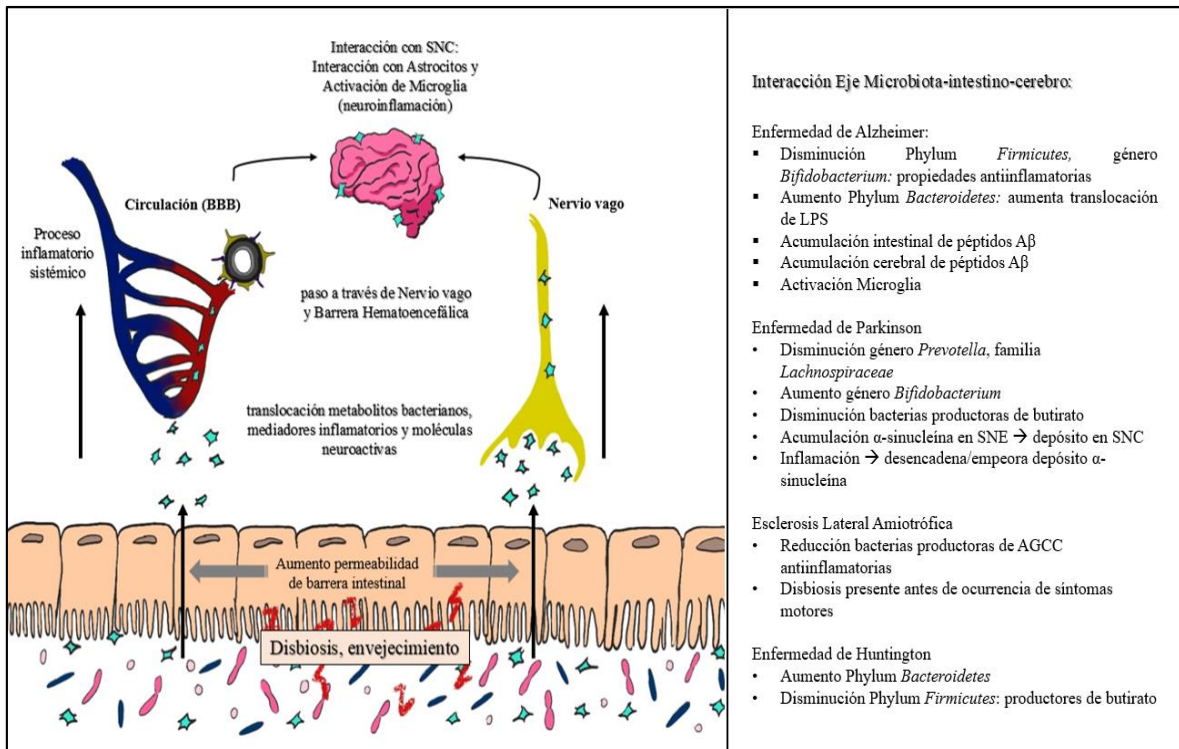


Figura 6. Influencia de microbiota intestinal en la génesis/desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. La disbiosis producida en la microbiota intestinal puede provocar el paso de metabolitos bacteriano y factores pro-inflamatorios tanto por el nervio vago como por circulación sanguínea, llegando a la barrera hematoencefálica (BBB) hacia el cerebro, lo que provoca una modificación en el ambiente cerebral y desregulación de la homeostasis. La interacción con estos metabolitos puede generar una alteración de la BHE, viéndose disminuida el transporte y eliminación de sustancias tóxicas. Además, pueden llegar al parénquima cerebral y activar a la microglia (50). Fuente: Elaborado propia Abdala M., (2022).

3. PLAQUETAS Y MICROBIOTA INTESTINAL

3.1 Plaquetas

Las plaquetas son pequeñas células anucleadas de 1,5-3 μm de diámetro en humanos/as, de gran abundancia ($150\text{-}1450 \times 10^3/\mu\text{l}$) y de corta duración en circulación (8-9 días) (64), que desempeñan un papel importante en el proceso de hemostasia a través de diferentes mecanismos de activación. Son capaces de percibir, adaptarse y responder en función al efecto que ejerzan diferentes estímulos ambientales sobre ellas, generando un cambio en su composición molecular (65).

Las plaquetas circulantes tienen su origen en los megacariocitos de la médula ósea (un megacariocito es capaz de producir entre 1000 y 5000 plaquetas), donde el proceso madurativo megacariocítico se caracteriza por la poliploidía con gigantismo nuclear y la acidificación del citoplasma (66). Las plaquetas contienen en su interior numerosos orgánulos celulares funcionales como el retículo endoplásmico, el aparato de Golgi, las mitocondrias y gránulos α y densos, los cuales contienen en su interior una gran cantidad de factores, los cuales se pueden visualizar en la Tabla 2 (65, 67). Poseen además una amplia cantidad de receptores de superficie, las cuales permiten la activación plaquetaria, el reconocimiento de microorganismos nocivos y la modulación de la respuesta inmune innata o el engullimiento de bacterias o virus en vacuolas similares a las del endosoma, que se fusionan con los gránulos con contenido antimicrobiano (68). Las plaquetas pueden alterar su “fenotipo” gracias a estos receptores que están presentes en las membranas de los gránulos de almacenamiento y que se expresan en la superficie de la membrana celular al momento de la activación. Estos receptores se enumeran en la figura 7.

TABLA 2. Estructuras pertenecientes al contenido plaquetario

	<ul style="list-style-type: none"> • Mitocondrias
	<ul style="list-style-type: none"> • Retículo Endoplásmico
	<ul style="list-style-type: none"> • Lisosomas
	<ul style="list-style-type: none"> • Peroxisomas
	<ul style="list-style-type: none"> • Vesículas secretoras
<ul style="list-style-type: none"> • Gránulos 	<p>Alfa: P-selectina, factor V (FV), factor VIII (FVIII), factor von Willebrand (FvW), Trombospondina, Fibronectina, Fibrinógeno, β-tromboglobulina, factor plaquetario 4, PDGF.</p> <p>Densos: ADP, ATP, Calcio, Serotonina.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Diversos tipos de RNA 	<p>RNA precursores (RNApre)</p> <p>RNA maduros (RNAm)</p> <p>RNA transferencia</p> <p>RNA ribosómicos</p> <p>RNA antisentido</p> <p>microRNA (miRNA)</p>

PDGF= factor de crecimiento derivado de plaquetas; ADP= adenosín difosfato. Fuente: Elaborado por Abdala M., (2022).

<p>INTEGRINAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Familia $\beta 1 \rightarrow$ GPIa/IIa • Familia $\beta 2$ • Familia $\beta 3 \rightarrow$ Complejo GPIIb/IIIa <p>FAMILIA DE REPETICIONES RICAS EN LEUCINA (LRR)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Complejo GPIIb/IX • Receptores Toll-Like • NOD2 <p>RECEPTORES TRANSMEMBRANA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Receptor de trombina (PAR1 y PAR4) • Familia receptora de prostaglandina • Receptor de Lípidos • Receptor de quimioquinas • Otros: V1a, A2a, $\beta 2$-Adrenérgico, Serotonina, Dopamina <p>SUPERFAMILIA DE INMUNOGLOBULINAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GPVI • FcγRIIa • FcϵRI • Antígeno 1 de células T y plaquetas • Moléculas de adhesión (JAM) • Molécula de adhesión intercelular 2 (ICAM-2) • PECAM-1 • G6B • CD47 • Molécula de Adhesión Selectiva a Células Endoteliales (ESAM) • Transcripción similar a TREM 1 • CD148 <p>FAMILIA DE RECEPTORES DE LECTINAS DE TIPO C:</p> <ul style="list-style-type: none"> • P-Selectina • CD72 • CD93 • CLEC-10 	<p>TETRASPANINAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CD9 • CD63 • CD82 • CD151 <p>PROTEINAS ANCLADAS AL FOSFATIDILINOSITOL (GPI)</p> <p>RECEPTORES PORTADORES DE GLICOSAMINOGLICANOS</p> <p>RECEPTORES DE TIROSINA QUINASA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Receptor de trombopoyetina • Receptor de leptina • Receptor de insulina • Receptor de PDGF • Receptores de Gas6 • Receptor de PEAR-1 • Efrinas y Eph quinasas <p>RECEPTORES DE SERINA/TREONINA QUINASA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TGFβ <p>GLICOPROTEINAS MISCELANEAS DE MEMBRANA PLAQUETARIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CD36 • Receptor C1q • Proteína de unión específica de C3 • Receptor de la recaptación de serotonina • LAMP-1 y LAMP-2 • CD40 • PSGL-1 • Receptores de unión estrecha • Receptor de TNF • Receptores de semaforina 3A • Receptor de PPARγ • CD147 • Receptores de glutamato • Receptores de hígado X • Receptores de galectina
--	--

Figura 7. Receptores plaquetarios. Los receptores de las células plaquetarias presentadas se han enumerado según la importancia de su papel en la función plaquetaria y por clase estructural. Muchos receptores plaquetarios también se presentan en otros tipos de células. NOD2= Dominio de oligomerización por unión de nucleótidos que contiene la proteína 2; V1_a= receptor de vasopresina; A2_a= receptor de adenosina; PDGF= factor de crecimiento derivado de plaquetas; PEAR1= receptor de agregación plaquetaria endotelial 1; LAMP-1 y LAMP-2= proteínas de membrana asociadas a los lisosomas 1 y 2; PSGL-1= ligando de la glicoproteína P-Selectina 1; TNF= factor de necrosis tumoral; receptor activado por el proliferador de peroxisomas γ . Tomado y adaptado de (Clemetson K. y col., 2019) (69).

Por otro lado, hay una gran cantidad de moléculas pre-formadas y heredadas de los megacariocitos que pasan a las plaquetas y que pueden ser liberadas al activar a estas células, las cuales son diversos tipos de RNA (70) que se degradan con el envejecimiento plaquetario (71). Durante su tiempo en circulación, pueden procesar su carga de microRNA y adquirir nuevos RNA, los que pueden alterar los niveles de expresión proteica. Estos procesos pueden dotar a las plaquetas de un alto potencial de versatilidad y adaptabilidad en su estructura y función.

En cuanto al proceso de Hemostasia, las plaquetas se adhieren al subendotelio expuesto en zonas de lesión, se activan, induciendo los procesos de agregación y secreción. Estas plaquetas adheridas/agregadas favorecen la activación local de la coagulación, desencadenando la formación de un trombo de células sanguíneas y fibrina que sella el vaso de forma estable (62).

El daño en la pared vascular conduce a una producción de citoquinas pro-inflamatorias (y pro-trombóticas), a un aumento del factor tisular disponible, la proliferación de moléculas de adhesión y a una mayor activación de las plaquetas. Las citoquinas inician la interacción entre leucocitos y células endoteliales, lo que provocará la formación de moléculas de adhesión y que terminará iniciando la formación de coágulos (72). A través del complejo proceso de hemostasia, mecanismo cuyo principal papel es mantener en equilibrio los procesos de coagulación y fibrinólisis (figura 8), los coágulos formados se eliminan y se impide la generación de trombosis en condiciones normales. Cuando existe un desequilibrio en la formación y lisis del coágulo, se puede generar una trombosis.

Los eventos trombóticos agudos representan una de las principales causas de muerte y discapacidad en poblaciones de edad avanzada de todo el mundo (73). Esta enfermedad es un trastorno que implica la formación de trombos o coágulos en el sistema circulatorio. El trombo es un cuerpo sólido integrado por plaquetas y fibrina, que se forma a causa de una lesión endotelial, un retardo de la corriente sanguínea o una alteración de la composición química de la sangre (74). Pueden ser trombos arteriales o venosos. La trombosis arterial tiene como principal responsable a las plaquetas y este tiene un papel fundamental en el desarrollo de la placa de ateroma, característica que define a la aterosclerosis y a sus enfermedades derivadas. Por otro lado, la estasis venosa o enlentecimiento del flujo sanguíneo es el principal responsable de una trombosis venosa (74), junto con la lesión endotelial y un estado de hipercoagulabilidad, conocidos conjuntamente como “Triada de Virchow” (75).

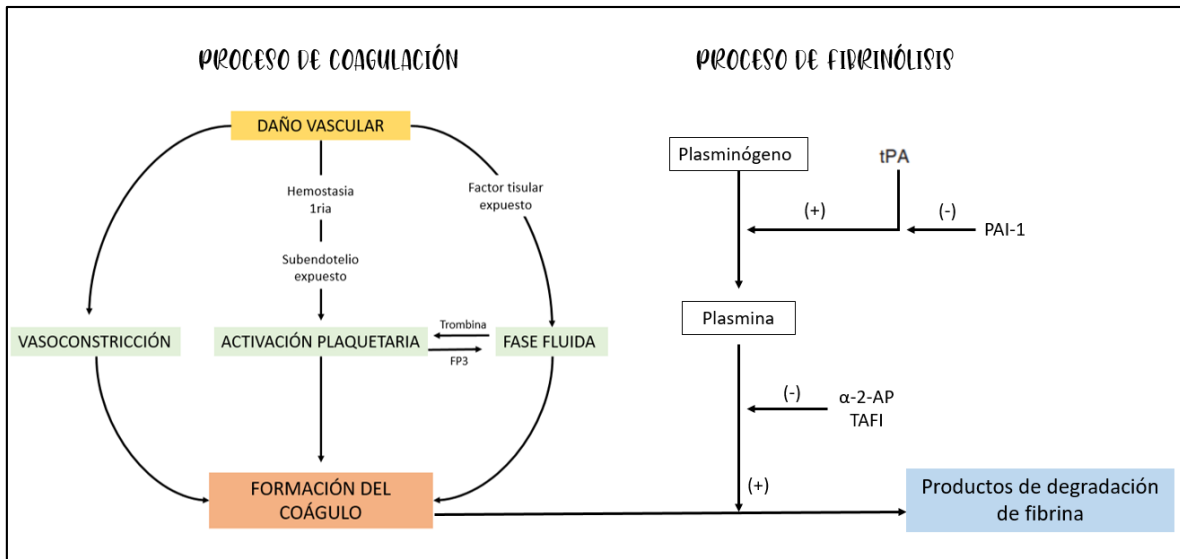


Figura 8. Proceso de coagulación y fibrinólisis. Para una mejor comprensión, el proceso de hemostasia se divide en hemostasia primaria (ocurre la exposición del subendotelio, vasoconstricción y la activación plaquetaria, las cuales se adhieren al endotelio dañado y forman un tapón plaquetario inestable) y hemostasia secundaria (fase donde se produce la interacción con factores de la coagulación que se activan a través la cascada de la coagulación para generar, finalmente, la malla de fibrina a través de la fase fluida, que hará más estable al coágulo). El proceso termina en la fase de fibrinólisis, donde hay una conversión de plasminógeno a plasmina, la cual es capaz de degradar la fibrina y así, eliminar el coágulo. FP3= Fosfolípidos plaquetarios; t-PA= Activador tisular de plasmina; PAI-1= Inhibidor del activador de plasminógeno; α-2-AP= α-2-Antiplasmina; TAFI= Inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina. Tomado y adaptado de (Ruiz G., 2009) (76) y (Flores-Rivera O., 2014) (77).

3.2 Conexión con microbiota intestinal

Un efecto importante que ejerce la microbiota humana en las plaquetas es la síntesis de 5-HT (serotonina), la cual es sintetizada por las células enterocromafines (CE) y tiene un impacto significativo en la fisiología del hospedero, modulando la motilidad gastrointestinal y la agregación plaquetaria. Estas células sanguíneas secuestran la 5-HT, la liberan para promover la hemostasia y la distribuyen en varias partes del cuerpo. Un estudio realizado para evaluar cómo la microbiota intestinal afecta las vías del metabolismo de la 5-HT reveló que los ratones libres de gérmenes presentaban niveles significativamente reducidos de esta molécula en comparación con los ratones controles, observándose esta disminución en el colon distal, medio y proximal pero no en el intestino delgado. Por otro lado, se observó que la abundancia de las CE era similar en ambos tipos de ratones, por lo que la reducción de serotonina es producto de un metabolismo anormal y no por un desarrollo ineficiente de este tipo de células (78).

Como se ha evidenciado a lo largo del texto, la microbiota intestinal se ha relacionado con una gran cantidad de patologías. Los primeros estudios que revelaron una posible relación causal entre el microbioma intestinal y las enfermedades cardiovasculares (ECV), se centraron en el N-óxido de trimetilamina (TMAO), un metabolito metaorgánico (79). En la figura 9 se pueden agrupar algunas interconexiones entre ambos componentes.

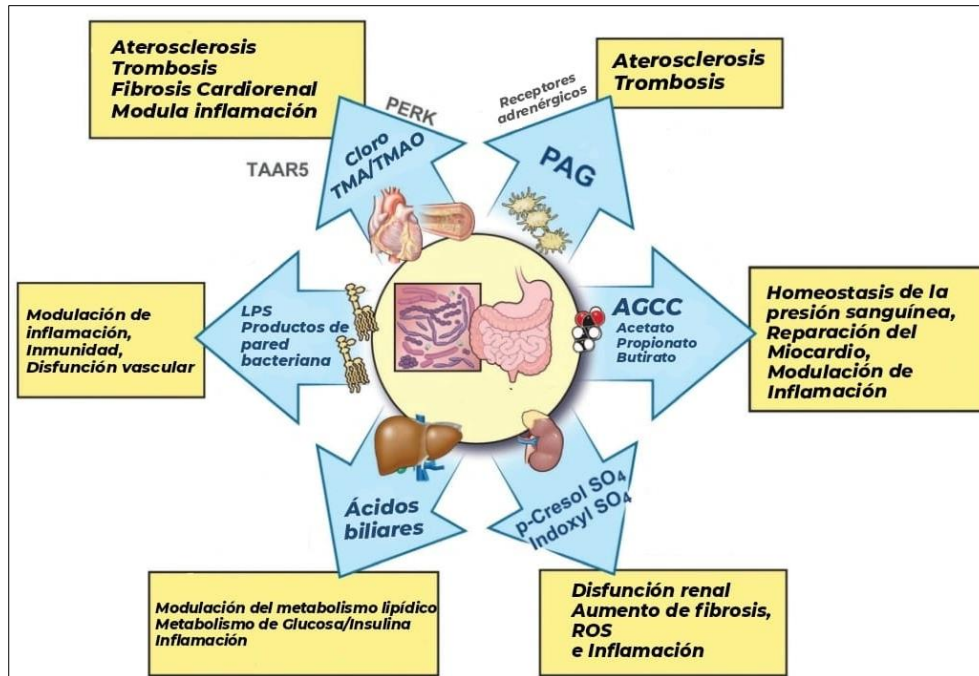


Figura 9. Vías moleculares y receptores del huésped que relacionan los productos y metabolitos derivados de la microbiota intestinal con fenotipos de enfermedades cardiovasculares y cardiometabólicas. PAG= Fenilacetilglutamina; PERK= Proteína quinasa R similar al retículo endoplásmico; AGCC= Ácidos grasos de cadena corta; TAAR= Receptor asociado a amina de traza; TMA= Trimetilamina; TMAO= N-óxido de trimetilamina. Tomado y adaptado de (Witkowski M. y col., 2020) (79).

TMAO es un metabolito de la colina y fosfatidilcolina biotransformado por la microbiota intestinal a través de las TMA-liasas. Los componentes dietéticos como la colina, fosfatidilcolina y carnitina que se encuentran en productos de origen animal y bebidas energéticas, son metabolizados por la microbiota del intestino a trimetilamina (TMA). La mayor parte de TMA pasa a la circulación (95%) y luego son oxidados por las enzimas flavinas mono-oxigenasas 3 en el hígado a TMAO (80, 81). Un estudio que rastreó el destino metabólico de la TMAO consumido por vía oral, determinó que casi el 95% de TMA se excreta a través de la orina (proporción 3:95 TMA: TMAO) en 24 horas; solo el 4% se elimina por las heces y un 1% a través del aliento. El TMAO entra a circulación y es excretada eficazmente por los riñones (82). Por otro lado, puede ser metabolizado en dimetilamina

(DMA), formaldehído, amoníaco y metano por algunas bacterias que tienen la enzima TMAO-desmetilasa (83), proceso que se ve esquematizado en la figura 10. A partir de esto, es posible relacionar que la ingesta rica de colina puede alterar la composición y función de la microbiota (84).

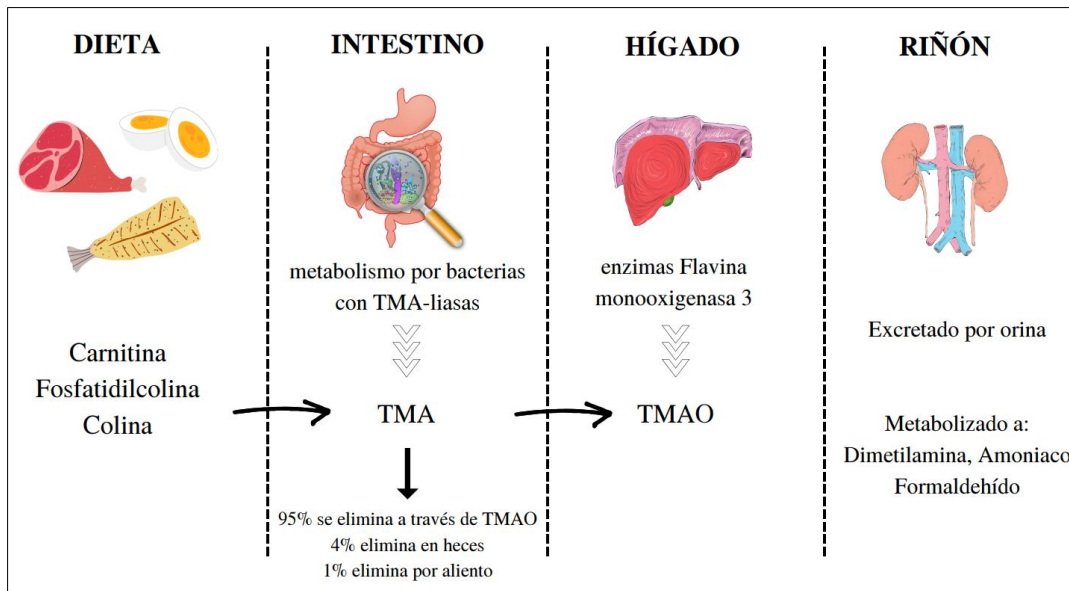


Figura 10. Metabolismo de TMAO. Resumen esquemático que ilustra la génesis del metabolito N-óxido Trimetilamina a partir de la acción de la microbiota intestinal y las enzimas flavina monooxigenasa 3 presentes en el hígado. Fuente: Elaboración propia Abdala M., (2022).

A través de estudios de ingesta de colina en personas vegetarianas, veganas y omnívoras, Zhu y col. demostraron que los niveles plasmáticos de TMAO se asocian con el riesgo de eventos trombóticos, ya que alteraría la señalización del calcio en las plaquetas humanas (liberando Ca^{+2} de los almacenes intracelulares), aumentando su respuesta a la estimulación por agonistas (trombina, ADP, colágeno, ácido araquidónico) e incrementando el potencial de trombosis (84, 85).

Diversos estudios han examinado un posible efecto de la TMAO sobre la generación de IP₃ en las plaquetas, el cual es un segundo mensajero de señalización producido por isoformas de la Fosfolipasa C que desencadena la liberación intracelular de Ca²⁺ y la consiguiente activación plaquetaria (84). El resumen de este proceso se ve ilustrado en la figura 10. Aunque estos estudios han relacionado al TMAO con la hiperreactividad plaquetaria, su acción pro-trombótica aún no está completamente dilucidada debido a que no se ha identificado ningún “sensor químico” o receptor para la TMAO en las plaquetas (86).

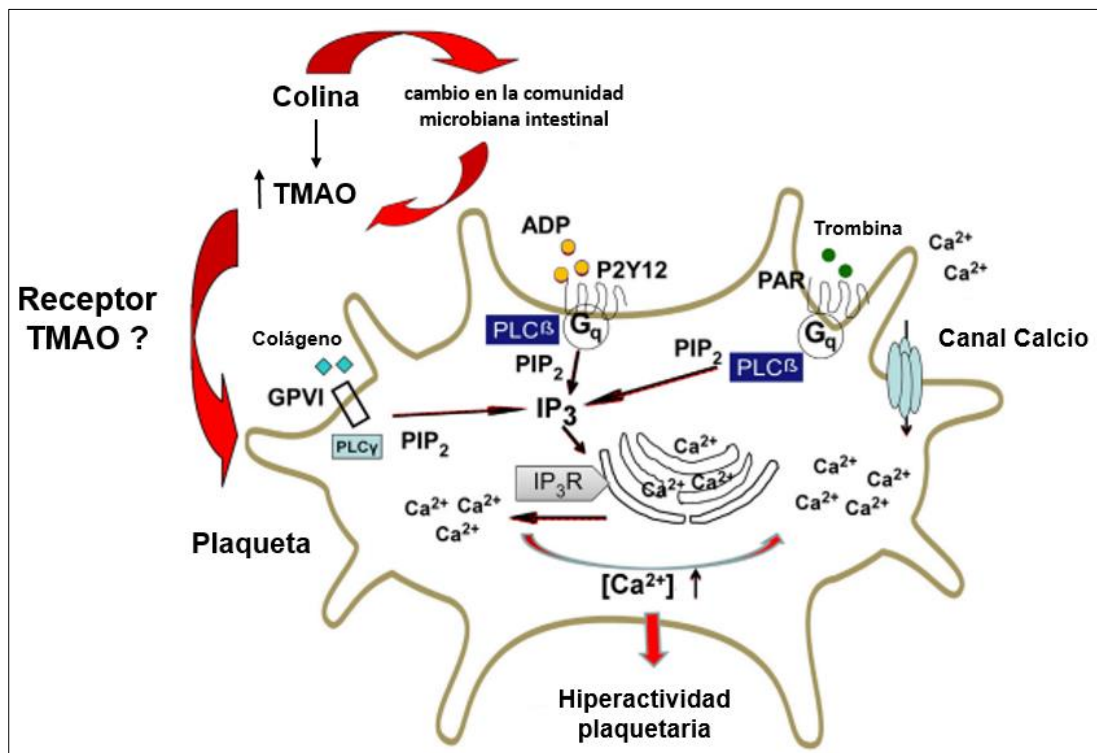


Figura 11. Esquema resumen de participación de microbiota intestinal en el desarrollo de hiperreactividad plaquetaria. La acción de TMAO en la hiperreactividad plaquetaria provocaría el aumento de diversos agonistas plaquetarios dependientes de la concentración de TMAO, generando finalmente la liberación de las reservas de calcio intracelulares. Tomado y adaptado de (Zhu W. y col., 2016) (84).

A través de un estudio elaborado en el año 2018, se demostró la existencia de un vínculo entre cutC, el polipéptido catalítico que promueve el metabolismo anaeróbico de la colina, y la microbiota intestinal, concluyendo que la microbiota posee este gen específicamente, y la actividad de la TMA-liasa en general, puede contribuir a aumentar los niveles de TMAO, alterar la función plaquetaria y aumentar el potencial de trombosis en un hospedero (87). Otro gen bacteriano capaz de transformar la carinitina a TMA es *cntA/B*, el cual está presente en algunas especies como *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* y *Citrobacter spp.* (82). Del mismo modo, se ha revelado que el uso del producto natural 3,3-dimetil-1-butanol (DMB) como medicamento que inhibe la actividad de las TMA-liasas microbiana *in vitro* e *in vivo* reducen el potencial de trombosis (88).

Wu y col. evidenciaron que los perfiles e indicadores del microbioma intestinal entre personas omnívoras y vegetarianas presentaron diferencias moderadamente significativas en comunidades menores del microbioma intestinal, donde la familia *Prevotellaceae* era prevalente en el microbioma intestinal de personas vegetarianas, mientras que el microbioma intestinal de las personas omnívoras presentó taxones característicos de la familia *Clostridiaceae*, orden *Bacteroidales* y *Eubacterium spp.* (82).

De acuerdo a estudios realizados, la señalización de receptores de reconocimiento de patrones (PRR) de las plaquetas promueven la trombosis arterial (86). Estos receptores reconocen estructuras moleculares de patógenos altamente conservadas (PAMPs) y se encuentran principalmente en células presentadoras de antígeno y que forman parte del sistema inmunitario (89). Dentro de estos receptores, se encuentran los receptores tipo Toll (TLR), los cuales se pueden expresar tanto en la superficie de las plaquetas como intracelularmente. La señalización de los TLR 1,2,4,6 y 9 implican vías celulares importantes para la hemostasia y trombosis en plaquetas (90). Del mismo modo, la microbiota proporciona una amplia variedad de PAMPs que desencadenan de forma constante la activación basal de los receptores tipo TLR (91). Por otro lado, estas partículas tienen la capacidad de activar a células del sistema inmune (macrófagos), los cuales liberarán

moléculas pro-inflamatorias como IL-1b y TNF- α , las cuales pueden generar activación plaquetaria.

Un estudio realizado por Jäckel y col., identificó un vínculo por el que la microbiota intestinal promueve la formación de trombos arteriales a través de la regulación dependiente de TLR2 a partir de la síntesis del Factor von Willebrand (FVW) en el endotelio hepático. Al usar ratones libres de gérmenes (GF) y con deficiencia de este receptor TLR, identificaron que la ausencia de microbiota comensal afectaba la síntesis del FVW en el hígado, lo que generaba una reducción de la función plaquetaria después de una lesión en la arteria carótida en relación con los controles utilizados (90).

Investigadores estudiaron la deposición de plaquetas aisladas y lavadas de ratones libre de gérmenes sobre recubrimientos de colágeno tipo I *ex vivo*, donde se evidenció una reducción de un 50% en la deposición de plaquetas en las matrices del colágeno en comparación con ratones convencionales. Esto se generó debido a una menor activación de la integrina plaquetaria α IIb β 3 a través de la inducción de ADP, lo que podría concluir que hubo un deterioro de la activación de la integrina α IIb β 3 de las plaquetas en ausencia de la microbiota intestinal en el ratón libre de gérmenes (91).

Finalmente, Nemet y col., demostraron que la fenilacetilglutamina (PAG), metabolito derivado de la microbiota intestinal, puede promover la hiperreactividad plaquetaria y aumentar el potencial trombótico de las plaquetas a través de la promoción de adhesión plaquetaria al colágeno e induciendo un aumento en la liberación de calcio. Esto ocurre a partir de la propiedad de interacción receptor-ligando que tiene PAG con receptores que también se encuentran en las plaquetas. La PAG se produce gracias de la ingesta de fenilalanina (Phe) a través de la dieta, donde la fracción no absorbida llega al intestino grueso, es transformada a PAA a través de la microbiota y luego se conjuga con glutamina (Gln) en el hígado, produciendo finalmente este metabolito (92, 93).

Los hallazgos recopilados en esta revisión sobre de la relación entre la microbiota intestinal humana y las células plaquetarias se han esquematizado en la figura 12.

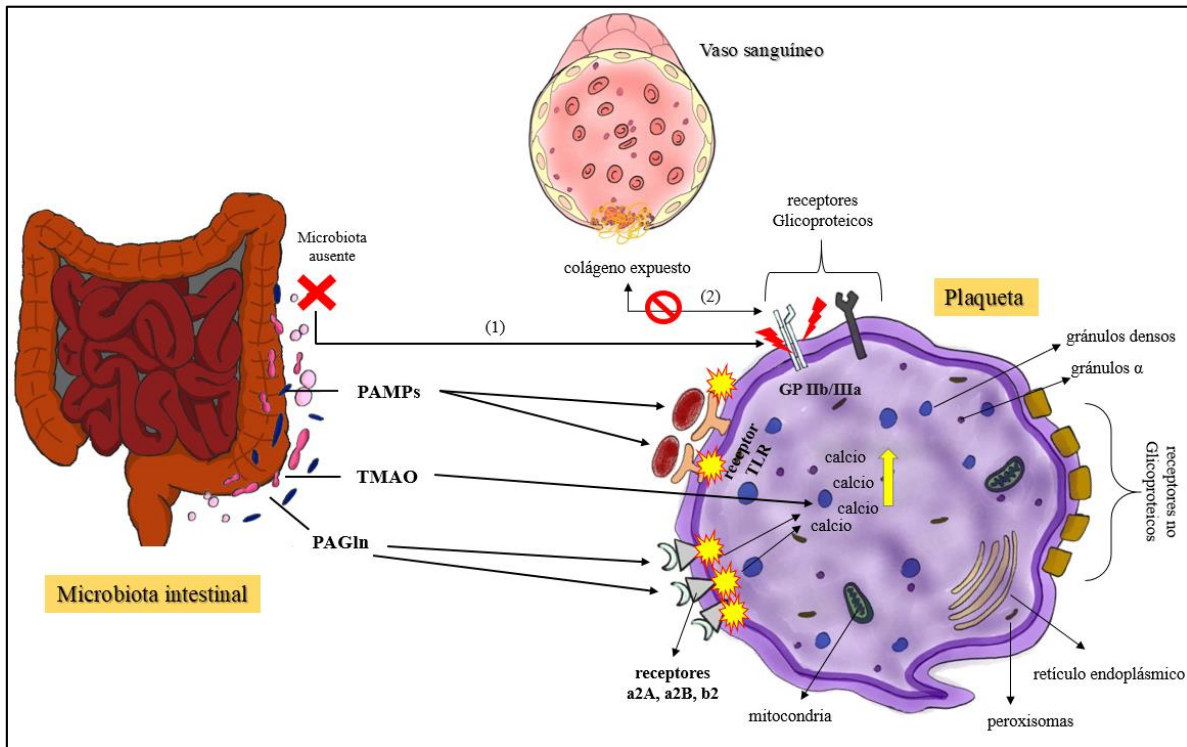


Figura 12. Esquema de interacción de microbiota intestinal con células plaquetarias.

De acuerdo a la revisión realizada, se esquematizó la acción que pueden ejercer las bacterias intestinales en las plaquetas. TMAO y PAG promueven la hiperreactividad plaquetaria al aumentar la secreción de calcio de los gránulos densos y posterior aumento de la respuesta a estimulación por agonistas. La microbiota proporciona variedad de PAMPs que serán ligando de los receptores Toll-Like (TLR) presentes en la superficie celular. La ausencia de la microbiota intestinal también puede afectar en la función plaquetaria, deteriorando la activación de la GP IIb/IIIa y disminuyendo así la deposición plaquetaria en el colágeno expuesto en el daño endotelial. Fuente: Elaborado por Abdala M., (2022).

4. INTERCONEXIÓN MICROBIOTA INTESTINAL, PLAQUETAS Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

4.1 Plaquetas y enfermedades neurodegenerativas

A pesar del gran recuento de plaquetas que hay en la sangre humana, se calcula que solo una pequeña fracción de estas (10.000 plaquetas/ μ l) actúa en el proceso principal descrito anteriormente, la hemostasia (94), por lo que se ha sugerido que las plaquetas tienen funciones alternativas más allá de la curación de heridas y la homeostasis del flujo sanguíneo (65). Se calcula que las 3.700 diferentes proteínas que albergan estas células no solo se encargan del proceso de hemostasia, sino también de otras funciones tales como de defensa, la comunicación célula-célula y la respuesta inflamatoria (64), entre otras, las cuales se simplifican en la Tabla 3. Las plaquetas poseen diversas funciones y su activación para realizarlas depende exclusivamente del estimulante o desencadenante que inicie tal proceso.

Tabla 3. Funciones desarrolladas por las células plaquetarias en el organismo humano.

• Coagulación
• Inhibición/promoción Angiogénesis
• Comunicación celular
• Transferencia de señales
• Respuesta Inflamatoria

Fuente: Elaborado por Abdala M., (2022).

De acuerdo a la literatura (95, 96), se ha evidenciado que las plaquetas y células neuronales comparten varias similitudes con respecto a su organización subcelular, en la composición proteica y en la amplia fosforilación oxidativa. Las plaquetas también participan en procesos tales como plasticidad sináptica, aprendizaje y memoria, expresando además una vía enzimática muy parecida a la de las neuronas dopaminérgicas, ya que utilizan los mismos desencadenantes y cascadas de señalización descendentes (96), lo que genera que puedan liberar neurotransmisores como serotonina, glutamato y dopamina (65).

La comunicación entre plaquetas y células neuronales podría desarrollarse a través de la secreción de moléculas bioactivas a partir de sus gránulos. Del mismo modo, se ha planteado la idea de una posible conexión a través de la liberación de vesículas extracelulares que contienen exosomas y micropartículas, que a su vez contendrían microRNA. Considerando también el tamaño de las plaquetas, estas mismas podrían viajar a través de los capilares del cerebro y, junto con las partículas que liberan, podrán interactuar con receptores específicos de la vasculatura cerebral para ejercer efectos locales (94). Las plaquetas pueden entrar al parénquima cerebral y activarse al reconocer los principales gangliósidos cerebrales de la superficie de astrocitos y neuronas, liberando al entorno factores neurotróficos, neurotransmisores y mediadores pro-inflamatorios, donde estos últimos podrían influir fuertemente en la patología de las enfermedades neurodegenerativas (96).

Las alteraciones en la regulación de las respuestas plaquetarias o la hiperactivación de las plaquetas tienen implicancias en numerosas enfermedades, incluyendo las patologías neurodegenerativas. La literatura de antaño y vigente, junto con estudios realizados a lo largo del tiempo, ha informado sobre la acción que pueden ejercer los componentes plaquetarios en las células neuronales, y viceversa. A la fecha actual, aún no se ha logrado dilucidar si la disfunción plaquetaria podría actuar como causa o consecuencia de los procesos neurodegenerativos. Sin embargo, se ha visto que muchos de estos trastornos se ven acompañados con un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, lo que conduciría a un contacto directo con las células sanguíneas circulantes. Cuando la BHE se ve

afectada, las plaquetas participan en la hemostasia y trombosis. Recordando que estas patologías se desarrollan a edades avanzadas, cabe mencionar que el envejecimiento provoca cambios fenotípicos y funcionales en los monocitos, generando un aumento en la interacción monocito-plaqueta, dando lugar a la activación de una cascada de señalización que inducirá la síntesis de citoquinas proinflamatorias, logrando finalmente un aumento de la respuesta inflamatoria sistémica (65). Las plaquetas envejecidas pueden adoptar un fenotipo caracterizado por una fuerte secreción de vesículas extracelulares que podrían representar alrededor del 70-90% de las vesículas circulantes en la sangre (97).

Las plaquetas contienen alrededor del 90% de la proteína precursora amiloide (APP), la cual se encarga controlar la coagulación y la trombosis y circula en la membrana plasmática y en los gránulos alfa (más concretamente las isoformas de APP APP751 y APP770) (97). Además, albergan la maquinaria necesaria para procesar la proteína en péptidos A β (α , β y γ -secretasas), siendo las formas más abundantes los péptidos A β 1-40 y A β 1-42, los cuales se consideran los más importantes en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (65, 97, 98). Estos péptidos A β de origen plaquetario son proteínas de defensa esencial que se liberan durante los traumatismos, la coagulación (participando en la agregación plaquetaria) (95), como respuesta a la inflamación y además, puede participar en diversas formas de amiloidosis en varias patologías, como en la de Alzheimer y Parkinson en fase avanzada a través del aumento de la liberación de especies reactivas del oxígeno (ROS), conduciendo a una disfunción mitocondrial (65, 68), como se esquematiza en la figura 13.

Un estudio realizado por Wu y col. (98) investigó los cambios en la secreción de A β de las plaquetas con respecto al aumento de edad, inyectando plaquetas de ratones envejecidos con la proteína precursora amiloide (ratones APP/PS1) en ratones jóvenes. Al determinar los niveles de los péptidos A β 1-40 y A β 1-42, se observó un aumento de sus concentraciones en el hipocampo y en las plaquetas de los ratones APP/PS1 con más edad. Además, se evidenció un incremento de la permeabilidad de la BHE luego de la intervención

con las plaquetas de los ratones envejecidos, por lo que se descubrió que las plaquetas pueden acelerar el proceso de la patología al interrumpir la permeabilidad de la BHE y acelerar la acumulación de péptidos A β .

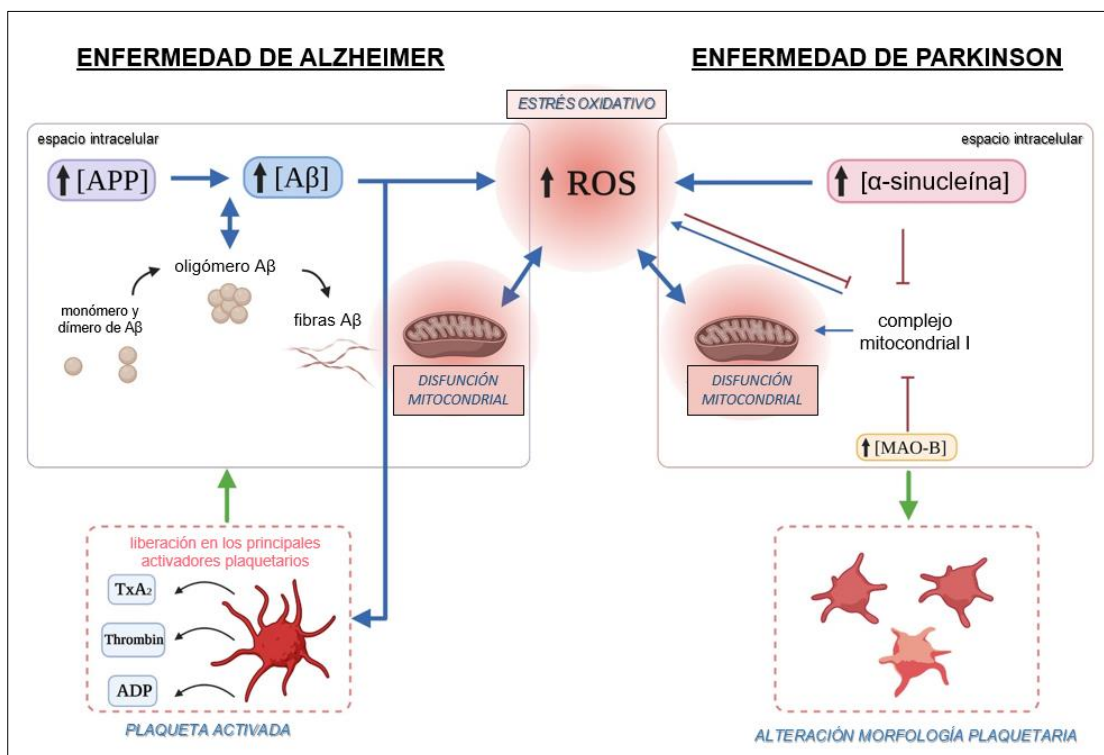


Figura 13. Efecto del APP/A β y la α -sinucleína en las plaquetas en la EA y la EP. En la enfermedad de Alzheimer, los niveles elevados de APP en las plaquetas aumentan la producción de A β , promoviendo la activación plaquetaria, aumentando las especies reactivas de oxígeno (ROS) y alterando el procesamiento de APP. La activación anormal de las plaquetas induce la formación de fibrillas de A β y la producción de APP, potenciando aún más las vías de activación de las plaquetas. En la enfermedad de Parkinson, el aumento de la α -sinucleína plaquetaria desencadena el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial a través de la inhibición del complejo I que conduce a un aumento de los niveles de ROS. La sobreexpresión de MAO-B encontrada en las plaquetas causa, junto con el aumento de ROS, una mayor inhibición del complejo I mitocondrial que resulta en una disfunción mitocondrial y una morfología plaquetaria alterada. Tomado y adaptado de (Ferrer-Raventós P. y col., 2021) (65).

Otro estudio investigó la contribución del receptor de colágeno GPVI (Glicoproteína VI) en la agregación amiloide inducida por plaquetas utilizando A β -40 sintético (99). Utilizando ratones con este receptor y otros con ausencia del mismo, se descubrió que el péptido A β -40 se unía a GPVI e inducía la liberación de ADP y fibrinógeno, dando origen a la agregación plaquetaria, por lo que también podría contribuir a la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer a través de una interacción directa con esta molécula.

Por otro lado, otro informe analizó la presencia, localización espacial y estado de activación en plaquetas dentro del cerebro de ratones APP/PS1, en el cual se notificó una mayor cantidad de plaquetas dentro del parénquima cerebral que en los vasos sanguíneos. Se evidenció un estado de activación plaquetaria leve en el torrente sanguíneo, sin embargo, a nivel estructural, las plaquetas mostraron signos de activación menor, como protuberancias en la membrana, tamaño significativamente menor y liberación de micropartículas. Las plaquetas estaban en contacto estrecho exclusivamente con los astrocitos en el parénquima cerebral, lo que da más apoyo al posible accionar de esta interacción con la contribución de la patología de Alzheimer (100).

En cuanto a la vinculación de las plaquetas con la enfermedad de Parkinson, se ha visto una disminución de la actividad mitocondrial. La inhibición del complejo mitocondrial I (NADH CoQ reductasa) en las plaquetas aumenta la presencia de especies reactivas de oxígeno. Este déficit mitocondrial puede estar relacionado con la sobre-expresión de α -sinucleína en las plaquetas (65). La α -sinucleína se expresa tanto en los megacariocitos como en las plaquetas y se ha sugerido que participa activamente en la diferenciación terminal de este linaje (101). Se encuentra en la membrana plasmática, retículo endoplásmico y en la membrana de los gránulos α . Una de sus funciones es ser un regulador negativo dependiente de calcio de la liberación de factor plaquetario 4 de los gránulos α . El aumento de la expresión de esta proteína promovería el estrés oxidativo y provocaría esta disfunción de las mitocondrias, induciendo también cambios en la morfología (65, 101), producción de una hiperactivación y secreción plaquetaria. Las mitocondrias tienen funciones tales como la

generación de energía y la respuesta al estrés, por lo que cualquier daño relacionado con su disfunción conducirá a un daño celular, el cual se relaciona con la neurodegeneración (97).

Se ha visto que el uso de factores de crecimiento neurotróficos regula diversos procesos fisiológicos en el SNC, tales como diferenciación, supervivencia celular y función sináptica. Los gránulos α de las células plaquetarias son una gran fuente natural de estos factores y un estudio evidenció que el uso de una preparación de lisado de plaquetas humanas (HPL), el cual contiene más de 1000 proteínas incluyendo NTFs, citoquinas y factores antiinflamatorios, actuó como un factor neuroprotector frente a la enfermedad Esclerosis Lateral Amiotrófica (34). También se ha documentado una excitotoxicidad por glutamato, la cual es una característica importante en la patogénesis de la ELA y podría explicarse por un aumento atípico de la glutamina sintetasa en las plaquetas, sin embargo, las anormalidades y disfunciones mitocondriales son los cambios más importantes encontrados en las plaquetas de la ELA (65, 102), observándose alteraciones en la transición de permeabilidad y en el potencial de membrana mitocondrial (97).

Las plaquetas son las células sanguíneas que contienen la mayor concentración de la proteína Huntingtina mutante, la cual estaría asociada a la membrana plasmática, gránulos α y sistemas canaliculares abiertos. Los resultados de un estudio que buscaba evaluar el estado funcional de las plaquetas en pacientes con la enfermedad de Huntington indicaron que las células plaquetarias estaban hiperfuncionales y podrían promover fácilmente la trombosis, además de promover la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, lo que podría contribuir a la patogenia de esta enfermedad (103). La presencia de plaquetas hiperactivas es la característica principal encontrada en pacientes que padecen la enfermedad de Huntington, en respuesta a agonistas como dopamina, serotonina y colágeno, mientras que se observa una disminución del óxido nítrico, el cual es un importante vasodilatador e inhibidor de la activación plaquetaria (97). En la tabla 4 se enumeran las principales anomalías ocurridas en las plaquetas frente a las enfermedades neurodegenerativas mencionadas en esta revisión.

Tabla 4. Anomalías plaquetarias humanas relacionadas con enfermedades neurodegenerativas.

Condición	Implicancia en plaquetas
Enfermedad de Alzheimer	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento activación plaquetaria • Incremento actividad beta-secretasa plaquetaria • Influencia de APP y beta-amiloide en función plaquetaria
Enfermedad de Huntington	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento niveles de proteína mHtt en plaquetas • Plaquetas favorecen permeabilidad de BBB • Deterioro de metabolismo de NO en plaquetas
Enfermedad de Parkinson	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunción mitocondria plaquetaria • Aumento volumen medio de plaquetas • Deterioro captación de glutamato en plaquetas
Esclerosis Lateral Amiotrófica	<ul style="list-style-type: none"> • Alteración de potencial de membrana mitocondrial plaquetaria • Alteración de morfología mitocondrial plaquetaria • Alteración en activación y morfología plaquetaria • Aumento glutamato sintetasa plaquetaria

APP= Proteína precursora amiloide; mHtt= Proteína Huntingtina mutante; BHE= Barrera Hematoencefálica; NO= óxido Nítrico. Tomado y adaptado de (Leiter, O., y col., 2020) (94).

4.2 Posible interconexión: microbiota-plaquetas-enf. Neurodegenerativas

La relación existente entre microbiota intestinal con las células plaquetarias y con las enfermedades neurodegenerativas abordadas en esta revisión, se ha evidenciado con variados estudios y hallazgos realizados a través de los años, sin embargo, tratar de vincular estos 3 componentes y establecer un eje claro aún no se ha podido llevar a cabo.

Como se describió anteriormente, las plaquetas contienen en su interior una gran cantidad de moléculas que actúan como neurotransmisores, tales como ácido γ -aminobutírico (GABA), el glutamato, la serotonina, la epinefrina, la dopamina y la histamina. El glutamato es captado por las plaquetas a través de receptores específicos (94), los cuales pueden ser clasificados en metabotrópicos e ionotrópicos. Un estudio demostró que el glutamato por sí mismo puede hacer que las plaquetas humanas adquieran un fenotipo pro-activación, al inducir la síntesis de péptidos trombogénicos a partir de RNAm pre-existentes, el desprendimiento extensivo de vesículas extracelulares, elevación de potencial transmembrana mitocondrial asociado a la generación de especies reactivas del oxígeno y la formación de grandes microtrombos plaquetarios (104). En el intestino, esta molécula proviene principalmente de las proteínas alimentarias y del glutamato libre contenido en aditivos alimentarios, sumando también que una fracción de este en el lumen tiene su origen en la síntesis bacteriana (105). En condiciones normales, el glutamato dietético no entra en la barrera hematoencefálica, pero como vimos anteriormente, cambios ocurridos en la microbiota intestinal podría provocar una alteración en la permeabilidad de la BHE, induciendo el paso de esta molécula hacia el SNC y generar un proceso de excitotoxicidad (como lo visto en la enfermedad ELA) y, vinculándolo con lo mencionado previamente, podría provocar un accionar elevado en las plaquetas, induciendo a un proceso de activación y liberación de moléculas contenidas en los gránulos plaquetarios y a una posible generación elevada de especies reactivas de oxígeno (los cuales pueden participar en la patogenia de las enfermedades de Alzheimer y Parkinson).

La molécula TMAO ha sido la más documentada con respecto a la relación entre la microbiota intestinal y las plaquetas. Se ha relacionado con el aumento del estrés oxidativo, evento central en la patogénesis de la enfermedad de Parkinson. Por otro lado, se ha relacionado con esta enfermedad al actuar como un estabilizador de proteínas intrínsecamente desordenadas, como lo es la α -sinucleína, generando una conformación más compacta y plegadas de esta proteínas (106). El consumo elevado de proteínas puede alterar la composición de las bacterias intestinales sacarolíticas y proteolíticas, aumentando así los niveles de las toxinas urémicas, como el TMAO (107). Además, se ha sugerido que puede causar una alteración en la barrera hematoencefálica al reducir la expresión de proteínas de unión estrecha, como la claudina-5 y la proteína de unión estrecha-1 (ZO-1), favoreciendo su acceso al cerebro (83). Un estudio preliminar demostró la presencia de esta molécula en LCR a niveles detectables en pacientes afectados por la enfermedad de Alzheimer (EA), demencia no relacionada con la EA y por otros trastornos neurológicos (108). Janeiro y col. mencionan la existencia de un estudio que demostró que TMAO es capaz de estabilizar y modificar la agregación del péptido A β , favoreciendo y acelerando la transformación a su conformación β y estabilizando las protofibrillas resultantes, que pueden originar fibras que tienden a agregarse y formar placas (83). Se ha visto una asociación genética entre TMAO y la enfermedad de Alzheimer en 9 vías genéticas, las cuales podrían proporcionar información sobre la dieta, intestino, microbioma y cerebro (109). A pesar de las evidencias mencionadas, aún hace falta evidencia más certera para tratar de vincular directamente esta molécula con las enfermedades neurodegenerativas.

En la figura 14 se esquematiza la posible interconexión existente entre microbiota intestinal, plaquetas y enfermedades neurodegenerativas, enfocada en el metabolito TMAO.

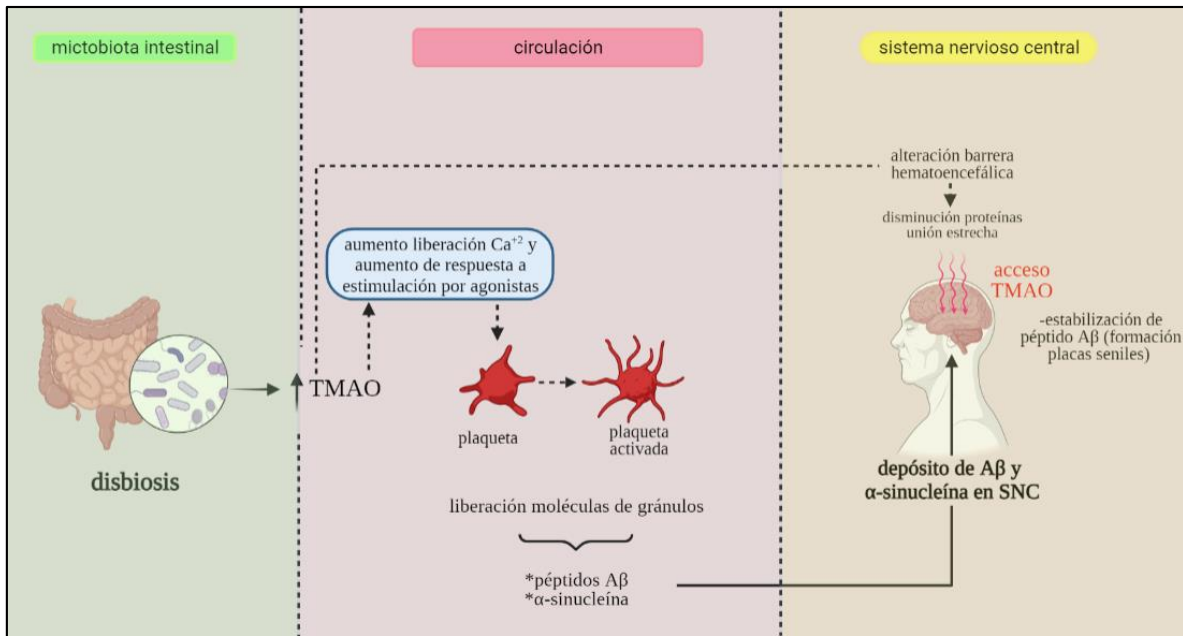


Figura 14. Esquema de posible interconexión entre microbiota intestinal, plaquetas y enfermedades neurodegenerativas. Tomando de base la existencia de una disbiosis en la microbiota humana, esto podría inducir a un aumento en la síntesis de TMAO, la cual tiene la capacidad de aumentar la liberación de calcio de los compartimentos celulares de las plaquetas, induciendo un estado de hiperactividad plaquetaria. Este estado activo podría generar la liberación de componentes de los gránulos plaquetarios, tales como péptido Aβ y α-sinucleína, los cuales podrían llegar por circulación al SNC y acumularse en el cerebro gracias a un aumento en la permeabilidad de la BHE, producida tanto por la disbiosis presente, como por la presencia aumentada de la molécula TMAO en circulación, que podría alterar la BHE a través de la disminución de proteínas de unión. Fuente: Elaborado por Abdala M., (2022).

CONCLUSIONES

Las alteraciones ocurridas en la microbiota intestinal (disbiosis) y su posible accionar en el desarrollo o consecuencia en diversas patologías, han sido documentadas en gran medida a través de los años, logrando que se le otorgue una merecida relevancia como posible *target* a utilizar para empezar a dilucidar mecanismos terapéuticos que ayuden al tratamiento de estas patologías relacionadas.

En cuanto a su relación con las enfermedades neurodegenerativas, es importante el efecto que la disbiosis puede provocar como causa/consecuencia en estas, a través del paso de moléculas microbianas o de origen microbiano por el eje microbiota-intestino-cerebro, las cuales podrían provocar una alteración en el ambiente cerebral hacia uno inflamatorio.

Las plaquetas son unas células con una gama de funciones bastante variadas (las que han sido estudiadas a lo largo de los años), lo cual le permite ejercer su acción en diversas células, por lo que no es nueva o inesperada su relación con microbiota intestinal y su posible accionar en las diversas patologías neurodegenerativas abordadas en esta revisión, viéndose alterada tanto su morfología como funcionalidad.

A pesar de la variada evidencia existente y documentada, aún no se pueden llegar a conclusiones claras y bien definidas sobre una conexión entre la microbiota intestinal, las células plaquetarias y las enfermedades neurodegenerativas, por lo que es relevante seguir realizando estudios e investigaciones con respecto a estos tópicos. Respecto a esto, seguir realizando estudios relacionados con la molécula TMAO podría ayudar entregar más indicios sobre esta interconexión, ya que es la molécula derivada de la microbiota que más se ha relacionado con las enfermedades cardiovasculares y además, se ha visto su implicancia en la permeabilidad de la BHE.

ANEXO: PROPUESTA

Luego de la extensa revisión realizada, es oportuno poder involucrarse más en el tema y poder entregar una idea de estudio que involucren a la microbiota intestinal, las plaquetas y su relación con las enfermedades neurodegenerativas. Primeramente, con la idea de estudiar la acción que puede ejercer la microbiota en la funcionalidad plaquetaria, se podría incubar plaquetas obtenidas a través de plasma rico en plaquetas con bacterias de la microbiota intestinal, a través de un coprocultivo. Luego, se estudiarían parámetros como estudios de activación plaquetaria, cuantificación de citosinas pro-inflamatorias y agregación plaquetaria. El procedimiento descrito se esquematiza en la figura 15.

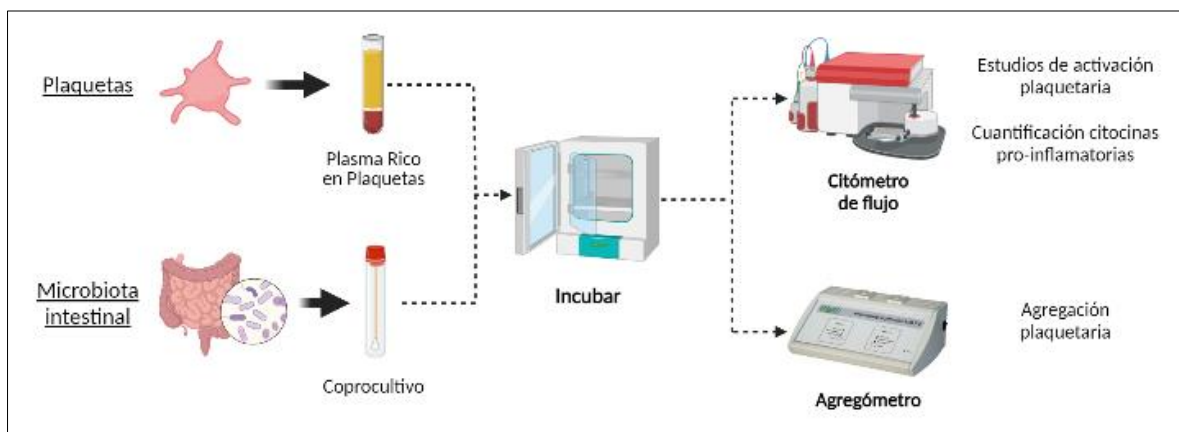


Figura 15. Propuesta de intervención para evaluar acción de microbiota intestinal en plaquetas. Fuente: Elaborado por Abdala M., (2022).

Por otro lado, para observar la relación entre la molécula TMAO con la activación plaquetaria, se puede realizar la prueba de desafío con carnitina oral (OCCT), establecida por Wu y col. (82). Se pueden administrar comprimidos de fumarato de L-carnitina por vía oral en pacientes con ayuna de 8 horas y evaluar la concentración de TMAO en orina y plasma antes de la ingesta, 24 y 48 horas post-ingesta. La TMAO en plasma postprandrial reflejaría

teóricamente el nivel fisiopatológico de TMAO (concentración de TMAO en plasma superior a 10-30 μM aumenta significativamente el potencial de trombosis) (82, 84). Luego de esto, se podrían realizar estudios de activación y agregación plaquetaria, medición de citosinas pro-inflamatorias, cuantificación de péptido A β y niveles de α -sinucleína, medición de niveles de ROS, entre otras, con el objetivo de evaluar el efecto de la TMAO en las plaquetas. El procedimiento descrito se esquematiza en la figura 16.

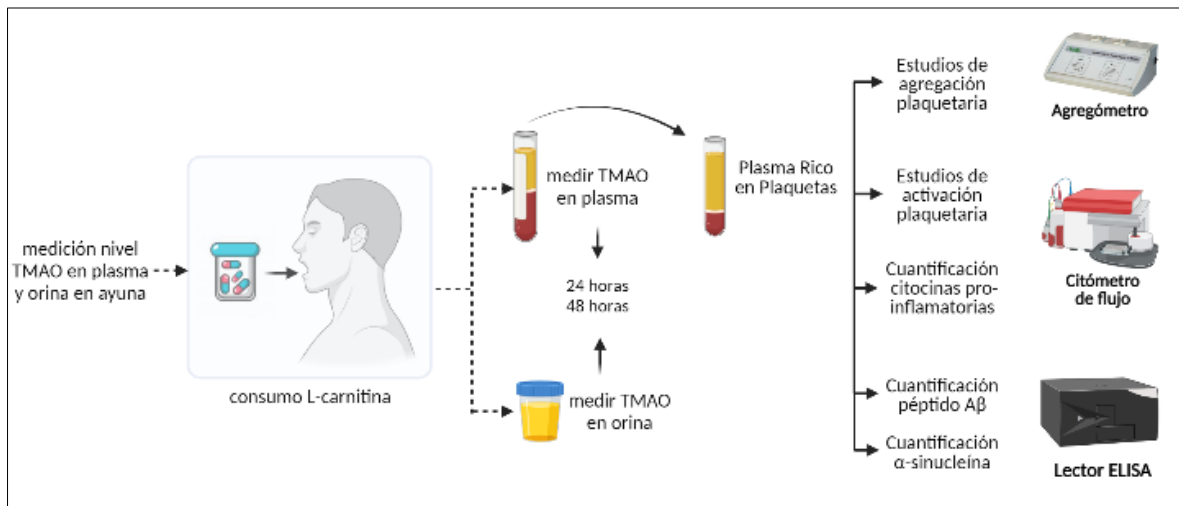


Figura 16. Propuesta de intervención para evaluar acción de TMAO en función plaquetaria. Fuente: Elaborado por Abdala M., (2022).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chen YW, Zhou JH, Wang L. Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;11:12.
2. Carlos C. Microbiota intestinal, probióticos y prebióticos. *Enfermería Investiga*. 2017;156-60.
3. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, et al. Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome. *Science*. 2006;312(5778):1355-9.
4. Derovs A, Laivacuma S, Krumina A. Targeting Microbiota: What Do We Know about It at Present? *Medicina*. 2019;55(8):459.
5. Vacca M, Celano G, Calabrese FM, Portincasa P, Gobbetti M, De Angelis M. The Controversial Role of Human Gut Lachnospiraceae. *Microorganisms*. 2020;8(4).
6. Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microbial Ecology in Health & Disease*. 2015;26(0).
7. Francino P, M. Birth Mode-Related Differences in Gut Microbiota Colonization and Immune System Development. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2018;73(Suppl. 3):12-6.
8. Reyman M, Van Houten MA, Van Baarle D, Bosch AATM, Man WH, Chu MLJN, et al. Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of life. *Nature Communications*. 2019;10(1).
9. Chong C, Bloomfield F, O'Sullivan J. Factors Affecting Gastrointestinal Microbiome Development in Neonates. *Nutrients*. 2018;10(3):274.
10. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*. 2017;474(11):1823-36.
11. Al-Sadi R, Nighot P, Nighot M, Haque M, Rawat M, Ma TY. *Lactobacillus acidophilus* Induces a Strain-specific and Toll-Like Receptor 2-Dependent Enhancement of Intestinal Epithelial Tight Junction Barrier and Protection Against Intestinal Inflammation. *The American Journal of Pathology*. 2021;191(5):872-84.

12. Beane KE, Redding MC, Wang X, Pan JH, Le B, Cicalo C, et al. Effects of dietary fibers, micronutrients, and phytonutrients on gut microbiome: a review. *Applied Biological Chemistry*. 2021;64(1).
13. Sittipo P, Shim J-W, Lee Y. Microbial Metabolites Determine Host Health and the Status of Some Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(21):5296.
14. Ragonnaud E, Biragyn A. Gut microbiota as the key controllers of “healthy” aging of elderly people. *Immunity & Ageing*. 2021;18(1).
15. Sebastián Domingo JJ, Sánchez Sánchez C. From the intestinal flora to the microbiome. *Rev esp enferm dig*. 2018(ART-2018-104369).
16. Cairóna L-S, Kenneth OR, Gerard C, Catherine S, Timothy D, Jhon C. *Microbiota-Gut-Brain Axis: New Therapeutic Opportunities*. 2020.
17. Jost T, Lacroix C, Braegger C, Chassard C. Impact of human milk bacteria and oligosaccharides on neonatal gut microbiota establishment and gut health. *Nutrition Reviews*. 2015;73(7):426-37.
18. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggianno G, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019;7(1):14.
19. Chang C-S, Kao C-Y. Current understanding of the gut microbiota shaping mechanisms. *Journal of Biomedical Science*. 2019;26(1).
20. Alarcón P, González M, Castro É. Rol de la microbiota gastrointestinal en la regulación de la respuesta inmune. *Revista médica de Chile*. 2016;144(7):910-6.
21. Guarner F. Symbiosis in the human gastrointestinal tract. *Nutrición Hospitalaria*. 2020.
22. Wojno JM, Du Toit E, Deffur A, Brink A. Statement on analysis and interpretation of clinical human gastrointestinal microbiome testing using next- generation sequencing in South Africa. *South African Medical Journal*. 2021;111(3):203-5.
23. W A-H. Disbiosis intestinal: alteración de la relación mutualista entre microbiota y sistema inmune. *Acta Académica*. 2020:171-82.
24. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications

of the Infant Gut Microbiota. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*.81(4):e00036-17.

25. Lin T-Y, Wu P-H, Lin Y-T, Hung S-C. Gut dysbiosis and mortality in hemodialysis patients. *npj Biofilms and Microbiomes*. 2021;7(1).

26. Baldelli V, Scaldaferri F, Putignani L, Del Chierico F. The Role of Enterobacteriaceae in Gut Microbiota Dysbiosis in Inflammatory Bowel Diseases. *Microorganisms*. 2021;9(4):697.

27. Ministerio de Sanidad SseI. Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud. Madrid2016. p. 152.

28. Shaochang W, Xia L, Ruilai J, Xiumei Y, Zongxin L. Roles and Mechanisms of Gut Microbiota in Patients With Alzheimer's Disease. 2021.

29. Liu S, Gao J, Zhu M, Liu K, Zhang H-L. Gut Microbiota and Dysbiosis in Alzheimer's Disease: Implications for Pathogenesis and Treatment. *Molecular Neurobiology*. 2020;57(12):5026-43.

30. Sarah V, Vanessa P, Marta M, Silvia P, Roberto C, Paolo U, et al. Gut Microbiota and Metabolome Alterations Associated with Parkinson's Disease. 5 ed2020.

31. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*. 2016;167(6):1469-80.e12.

32. Fitzgerald E, Murphy S, Martinson HA. Alpha-Synuclein Pathology and the Role of the Microbiota in Parkinson's Disease. *Front Neurosci*. 2019;13:369.

33. Chin-Hsein L, Chieh-Chang C, Han-Lin C, Jyh-Ming L, Chin-Min C, Tzu-Pin L, et al. Altered gut microbiota and inflammatory cytokine responses in patients with Parkinson's disease. 2019.

34. Gouel F, Timmerman K, Gosset P, Raoul C, Dutheil M, Jonneaux A, et al. Whole and fractionated human platelet lysate biomaterials-based biotherapy induces strong neuroprotection in experimental models of amyotrophic lateral sclerosis. *Biomaterials*. 2022;280:121311.

35. Boddy SL, Giovannelli I, Sassani M, Cooper-Knock J, Snyder MP, Segal E, et al. The gut microbiome: a key player in the complexity of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *BMC Medicine*. 2021;19(1).

36. Nicholson K, Bjornevik K, Abu-Ali G, Chan J, Cortese M, Dedi B, et al. The human gut microbiota in people with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. 2021;22(3-4):186-94.
37. Zeng Q, Shen J, Chen K, Zhou J, Liao Q, Lu K, et al. The alteration of gut microbiome and metabolism in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Scientific Reports*. 2020;10(1).
38. Mandrioli J, Amedei A, Cammarota G, Niccolai E, Zucchi E, D'Amico R, et al. FETR-ALS Study Protocol: A Randomized Clinical Trial of Fecal Microbiota Transplantation in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Frontiers in Neurology*. 2019;10.
39. Carolina G, Jane LC, Saritha K, Mei LJJ, Thibault R, Le CK-A, et al. Gene-environment-gut interactions in Huntington's disease mice are associated with environmental modulation of the gut microbiome. 2021.
40. Wasser CI, Mercieca EC, Kong G, Hannan AJ, McKeown SJ, Glikmann-Johnston Y, et al. Gut dysbiosis in Huntington's disease: associations among gut microbiota, cognitive performance and clinical outcomes. *Brain Communications*. 2020;2(2):13.
41. Angelucci F, Cechova K, Amlerova J, Hort J. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*. 2019;16(1).
42. Westfall S, Lomis N, Kahouli I, Dia SY, Singh SP, Prakash S. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2017;74(20):3769-87.
43. Sundman MH, Chen N-K, Subbian V, Chou Y-H. The bidirectional gut-brain-microbiota axis as a potential nexus between traumatic brain injury, inflammation, and disease. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2017;66:31-44.
44. Parker A, Fonseca S, Carding SR. Gut microbes and metabolites as modulators of blood-brain barrier integrity and brain health. *Gut Microbes*. 2020;11(2):135-57.
45. Spielman LJ, Gibson DL, Klegeris A. Unhealthy gut, unhealthy brain: The role of the intestinal microbiota in neurodegenerative diseases. *Neurochemistry International*. 2018;120:149-63.
46. Ojeda J, Ávila A, Vidal PM. Gut Microbiota Interaction with the Central Nervous System throughout Life. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(6):1299.
47. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Research*. 2018;1693:128-33.

48. Chen Y, Xu J, Chen Y. Regulation of Neurotransmitters by the Gut Microbiota and Effects on Cognition in Neurological Disorders. *Nutrients*. 2021;13(6):2099.
49. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Research*. 2020;30(6):492-506.
50. Giovannini MG, Lana D, Traini C, Vannucchi MG. The Microbiota–Gut–Brain Axis and Alzheimer Disease. From Dysbiosis to Neurodegeneration: Focus on the Central Nervous System Glial Cells. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(11).
51. Vogt NM, Kerby RL, Dill-Mcfarland KA, Harding SJ, Merluzzi AP, Johnson SC, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer’s disease. *Scientific Reports*. 2017;7(1).
52. Sherwin E, Dinan T, Cryan J. Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2017(The Year in Neurology and Psychiatry).
53. Unger MM, Spiegel J, Dillmann KU, Grundmann D, Philippeit H, Burmann J, et al. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2016;32:66-72.
54. Caputi V, Giron MC. Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson’s Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018.
55. Moira M, Stefania P, Annamaria C, Giovanni F. Microbiota and neurodegenerative diseases. *Current Opinion on Neurology*. 2017;30:630-8.
56. Chen Y, Fang L, Chen S, Zhou H, Fan Y, Lin L, et al. Gut Microbiome Alterations Precede Cerebral Amyloidosis and Microglial Pathology in a Mouse Model of Alzheimer’s Disease 2020.
57. Zhan X, Stamova B, Jin L-W, Decarli C, Phinney B, Sharp FR. Gram-negative bacterial molecules associate with Alzheimer disease pathology. *Neurology*. 2016;87(22):2324-32.
58. Honarpisheh P, Reynolds CR, Blasco Conesa MP, Moruno Manchon JF, Putluri N, Bhattacharjee MB, et al. Dysregulated Gut Homeostasis Observed Prior to the Accumulation of the Brain Amyloid- β in Tg2576 Mice. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(5):1711.

59. Kong G, Cao K-AL, Judd LM, Li S, Renoir T, Hannan AJ. Microbiome profiling reveals gut dysbiosis in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *Neurobiology of Disease*. 2020;135:104268.
60. Stan TL, Soylyu-Kucharz R, Burleigh S, Prykhodko O, Cao L, Franke N, et al. Increased intestinal permeability and gut dysbiosis in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *Scientific Reports*. 2020;10(1).
61. Kong G, Ellul S, Narayana VK, Kanojia K, Ha HTT, Li S, et al. An integrated metagenomics and metabolomics approach implicates the microbiota-gut-brain axis in the pathogenesis of Huntington's disease. *Neurobiology of Disease*. 2021;148:105199.
62. Gotkine M, Kviatcovsky D, Elinav E. Amyotrophic lateral sclerosis and intestinal microbiota-toward establishing cause and effect. *Gut Microbes*. 2020;11(6):1833-41.
63. Zhu S, Jiang Y, Xu K, Cui M, Ye W, Zhao G, et al. The progress of gut microbiome research related to brain disorders. *Journal of Neuroinflammation*. 2020;17(1).
64. Wassmer SC, Humpel C, Orian JM. Editorial: Platelets as Players in Neuropathologies: Novel Diagnostic and Therapeutic Targets. *Frontiers in Immunology*. 2021;12.
65. Ferrer-Raventós P, Beyer K. Alternative platelet activation pathways and their role in neurodegenerative diseases. *Neurobiology of Disease*. 2021;159:105512.
66. Palomo I, Pereira J, Palma J. Hematología. Fisiopatología y Diagnóstico. Talca, Chile 2009.
67. Gómez-Gómez B, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E. Fisiología plaquetaria, agregometría plaquetaria y su utilidad clínica. 2018. p. 244-63.
68. Inyushin M, Zayas-Santiago A, Rojas L, Kucheryavykh L. On the Role of Platelet-Generated Amyloid Beta Peptides in Certain Amyloidosis Health Complications. *Frontiers in Immunology*. 2020;11.
69. Clemetson KJ, Clemetson JM. 9 - Platelet Receptors. In: Michelson AD, editor. *Platelets (Fourth Edition)*: Academic Press; 2019. p. 169-92.
70. Yun S-H, Sim E-H, Goh R-Y, Park J-I, Han J-Y. Platelet Activation: The Mechanisms and Potential Biomarkers. *BioMed Research International*. 2016;2016:1-5.
71. van der Meijden PEJ, Heemskerk JWM. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *Nature Reviews Cardiology*. 2019;16(3):166-79.

72. D A, MA A, R F. Thrombosis. 2021.
73. Zhu W, Buffa JA, Wang Z, Warriar M, Schugar R, Shih DM, et al. Flavin monooxygenase 3, the host hepatic enzyme in the metaorganismal trimethylamine N-oxide-generating pathway, modulates platelet responsiveness and thrombosis risk. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018;16(9):1857-72.
74. Salvador S. Trombosis. Clínica y farmacoterapia. 2003.
75. Hasan RA, Koh AY, Zia A. The gut microbiome and thromboembolism. *Thrombosis Research*. 2020;189:77-87.
76. G R. Fundamentos de Hematología. 4ta edición ed2009.
77. Oscar F-R, Karina R-M, José M-M, Jorge N-L. Fisiología de la coagulación. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2014;37:5.
78. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*. 2015;161(2):264-76.
79. Witkowski M, Weeks TL, Hazen SL. Gut Microbiota and Cardiovascular Disease. *Circulation Research*. 2020;127(4):553-70.
80. Novakovic M, Rout A, Kingsley T, Kirchoff R, Singh A, Verma V, et al. Role of gut microbiota in cardiovascular diseases. *World Journal of Cardiology*. 2020;12(4):110-22.
81. Zhang Y, Wang Y, Ke B, Du J. TMAO: how gut microbiota contributes to heart failure. *Translational Research*. 2021;228:109-25.
82. Wu W-K, Chen C-C, Liu P-Y, Panyod S, Liao B-Y, Chen P-C, et al. Identification of TMAO-producer phenotype and host–diet–gut dysbiosis by carnitine challenge test in human and germ-free mice. *Gut*. 2019;68(8):1439-49.
83. Janeiro MH, Ramírez MJ, Milagro FI, Martínez JA, Solas M. Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker or New Therapeutic Target. *Nutrients*. 2018;10(10).
84. Zhu W, Gregory JC, Org E, Buffa JA, Gupta N, Wang Z, et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell*. 2016;165(1):111-24.
85. Zhu W, Wang Z, Tang WHW, Hazen SL. Gut Microbe-Generated Trimethylamine N-Oxide From Dietary Choline Is Prothrombotic in Subjects. *Circulation*. 2017;135(17):1671-3.

86. Kiouptsi K, Reinhardt C. Contribution of the commensal microbiota to atherosclerosis and arterial thrombosis. *British Journal of Pharmacology*. 2018;175(24):4439-49.
87. Skye SM, Zhu W, Romano KA, Guo C-J, Wang Z, Jia X, et al. Microbial Transplantation With Human Gut Commensals Containing CutC Is Sufficient to Transmit Enhanced Platelet Reactivity and Thrombosis Potential. *Circulation Research*. 2018;123(10):1164-76.
88. Roberts AB, Gu X, Buffa JA, Hurd AG, Wang Z, Zhu W, et al. Development of a gut microbe-targeted nonlethal therapeutic to inhibit thrombosis potential. *Nat Med*. 2018;24(9):1407-17.
89. Zaru R. Pattern Recognition Receptors [Available from: <https://www.immunology.org/es/node/1781>].
90. Jäckel S, Kiouptsi K, Lillich M, Hendriks T, Khandagale A, Kollar B, et al. Gut microbiota regulate hepatic von Willebrand factor synthesis and arterial thrombus formation via Toll-like receptor-2. *Blood*. 2017;130(4):542-53.
91. Kiouptsi K, Jäckel S, Wilms E, Pontarollo G, Winterstein J, Karwot C, et al. The Commensal Microbiota Enhances ADP-Triggered Integrin α IIb β 3 Activation and von Willebrand Factor-Mediated Platelet Deposition to Type I Collagen. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(19):7171.
92. Nemet I, Saha PP, Gupta N, Zhu W, Romano KA, Skye SM, et al. A Cardiovascular Disease-Linked Gut Microbial Metabolite Acts via Adrenergic Receptors. *Cell*. 2020;180(5):862-77.e22.
93. Huynh K. Novel gut microbiota-derived metabolite promotes platelet thrombosis via adrenergic receptor signalling. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(5):265-.
94. Leiter O, Walker TL. Platelets in Neurodegenerative Conditions—Friend or Foe? *Frontiers in Immunology*. 2020;11.
95. Canobbio I. Blood platelets: Circulating mirrors of neurons? *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2019;3(4):564-5.
96. Kopeikina E, Ponomarev ED. The Role of Platelets in the Stimulation of Neuronal Synaptic Plasticity, Electric Activity, and Oxidative Phosphorylation: Possibilities for New Therapy of Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2021;15.

97. Espinosa-Parrilla Y, Gonzalez-Billault C, Fuentes E, Palomo I, Alarcón M. Decoding the Role of Platelets and Related MicroRNAs in Aging and Neurodegenerative Disorders. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2019;11.
98. Wu T, Chen L, Zhou L, Xu J, Guo K. Platelets transport β -amyloid from the peripheral blood into the brain by destroying the blood-brain barrier to accelerate the process of Alzheimer's disease in mouse models. *Aging*. 2021;13(5):7644-59.
99. Donner L, Toska LM, Krüger I, Gröniger S, Barroso R, Burleigh A, et al. The collagen receptor glycoprotein VI promotes platelet-mediated aggregation of β -amyloid. *Sci Signal*. 2020;13(643).
100. Kniewallner KM, de Sousa DMB, Unger MS, Mrowetz H, Aigner L. Platelets in Amyloidogenic Mice Are Activated and Invade the Brain. *Frontiers in Neuroscience*. 2020;14.
101. Pei Y, Maitta R. Alpha synuclein in hematopoiesis and immunity. 10 ed2019.
102. Kazamel M, Chacko B, King P, Lee I, Darley-Usmar V. Mitochondrial Bioenergetic Profile in Platelets as a Biomarker for Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) (4869). *Neurology*. 2020;94(15 Supplement):4869.
103. Denis HL, Lamontagne-Proulx J, St-Amour I, Mason SL, Rowley JW, Cloutier N, et al. Platelet abnormalities in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(3):272-83.
104. Gautam D, Tiwari A, Nath Chaurasia R, Dash D. Glutamate induces synthesis of thrombogenic peptides and extracellular vesicle release from human platelets. *Scientific Reports*. 2019;9(1).
105. Baj A, Moro E, Bistoletti M, Orlandi V, Crema F, Giaroni C. Glutamatergic Signaling Along The Microbiota-Gut-Brain Axis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(6):1482.
106. Jamal S, Kumari A, Singh A, Goyal S, Grover A. Conformational Ensembles of α -Synuclein Derived Peptide with Different Osmolytes from Temperature Replica Exchange Sampling. *Front Neurosci*. 2017;11:684.
107. Sankowski B, Książarczyk K, Raćkowska E, Szlufik S, Kozirowski D, Giebułtowicz J. Higher cerebrospinal fluid to plasma ratio of p-cresol sulfate and indoxyl sulfate in patients with Parkinson's disease. *Clinica Chimica Acta*. 2020;501:165-73.

108. Del Rio D, Zimetti F, Caffarra P, Tassotti M, Bernini F, Brighenti F, et al. The Gut Microbial Metabolite Trimethylamine-N-Oxide Is Present in Human Cerebrospinal Fluid. *Nutrients*. 2017;9(10).
109. Xu R, Wang Q. Towards understanding brain-gut-microbiome connections in Alzheimer's disease. *BMC Syst Biol*. 2016;10 Suppl 3(Suppl 3):63.