



TEA y microbiota

Perspectivas diagnóstico-terapéuticas



Esther García Serrano
Hospital Nuestra Señora de Sonsoles
Ávila



Indice

- Introducción
- Definición microbiota.
- Disbiosis.
- Microorganismos implicados.
- Biomarcadores.
- Posibilidades terapéuticas.

Indice

- **Introducción.**
- Definición microbiota.
- Disbiosis.
- Microorganismos implicados.
- Biomarcadores.
- Posibilidades terapéuticas.

Definición

- DSM V (American Psychiatric Association 2013)
 - a) Déficit persistente en comunicación social
 - b) Patrón de intereses y conductas restringido
 - c) Inicio de los síntomas en primeras etapas del desarrollo



Definición

- Deterioro de la comunicación social:
 - 1) **Déficit en la reciprocidad socioemocional** (en la conversación, compartir intereses, emociones).
 - 2) **Deficiencias en la conducta y la comunicación no verbal** (contacto visual, expresión facial, lenguaje corporal, gestos).
 - 3) **Dificultad para desarrollar y mantener relaciones** (hacer amigos, interés por los compañeros, juego imaginativo).

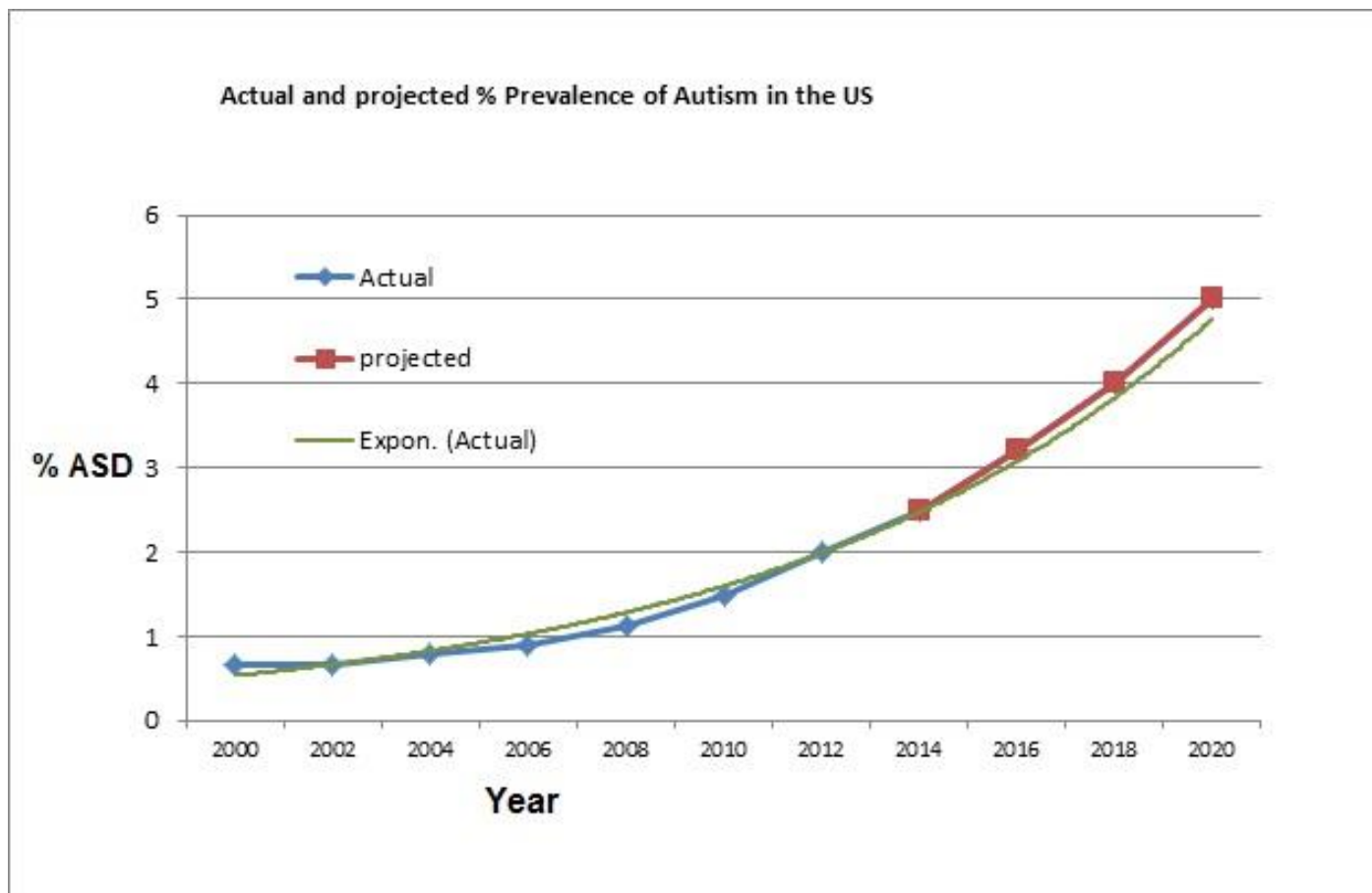


Prevalencia

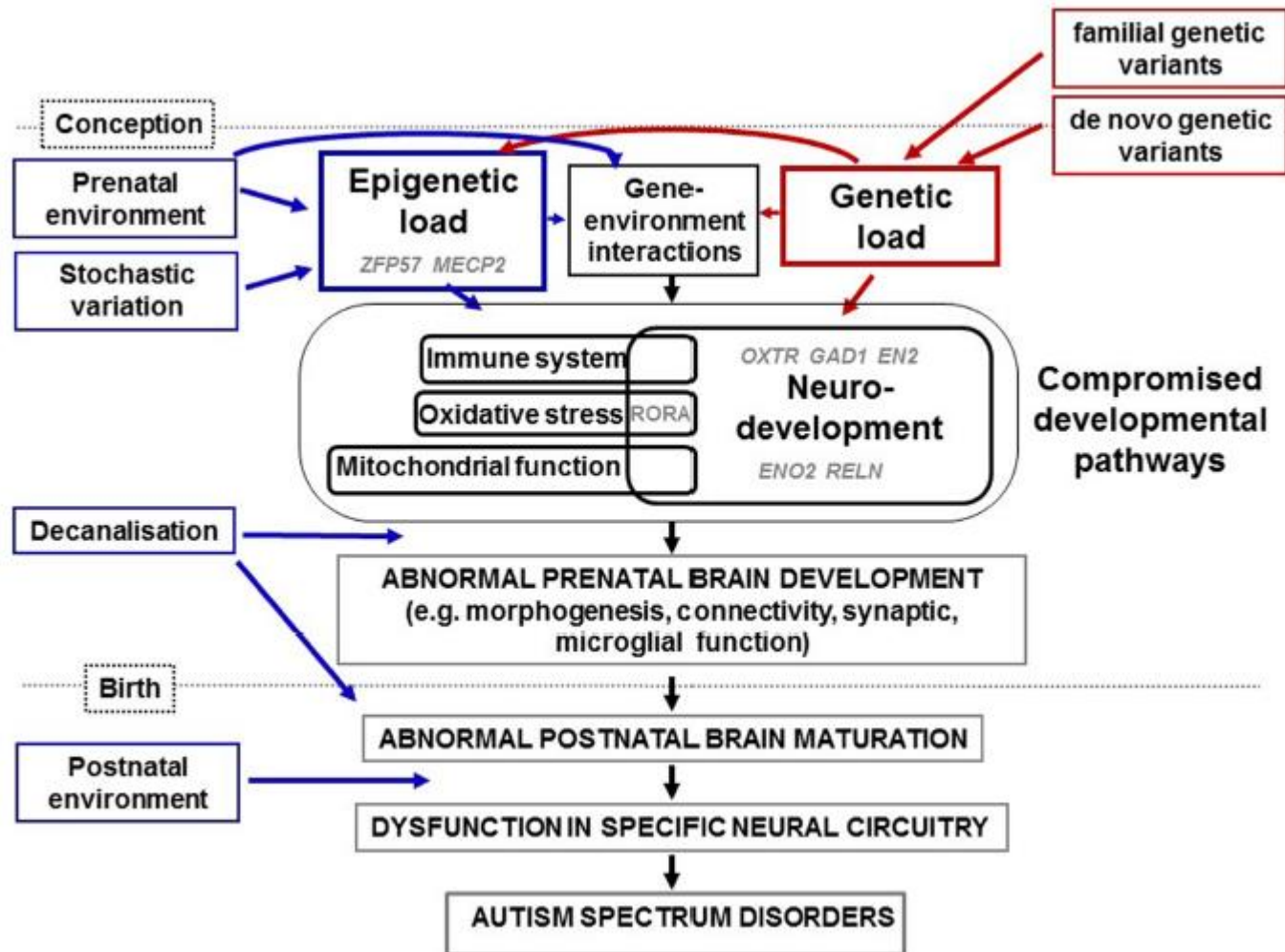
Prevalence of Autism Spectrum Disorder (ASD) in 8-year Olds (2010)		
		About 1 in every “x” children
	Overall	1 in 68
Sex	Boys	1 in 42
	Girls	1 in 189
Race	White	1 in 63
	Black	1 in 81
	Asian/Pacific Islander	1 in 81
	Hispanic	1 in 93

Data courtesy of CDC

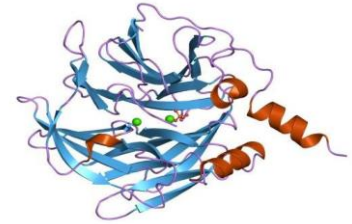
Prevalencia



Etiología



Etiología



FACTORES INTRINSECOS

- GENÉTICA
- Estudios en gemelos:
 - Monocigotos: 60-90% concordancia.
 - Diczigotos: no concordancia.
- Afectación de hermanos: 2-8% (media: 3%).
- Riesgo 100 veces mayor en familiares primer grado.
- Alteraciones patrones sociales en padres: 38%
- Mayor frecuencia en varones: 3:1, 4:1.

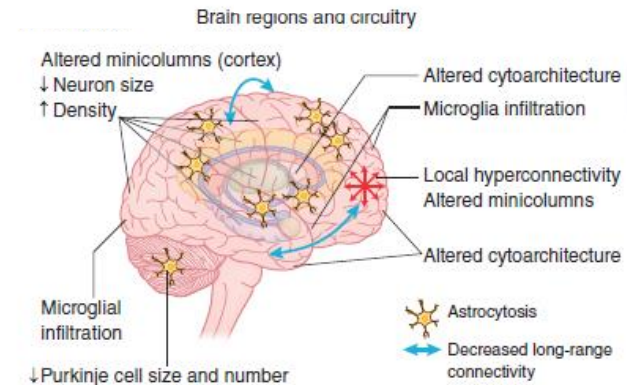
Más de 500 genes estarían
implicados

NLGN3/4
SHANK3
NRXN1
MECP2

Nuevas
mutaciones

Etiología

FACTORES INTRINSECOS

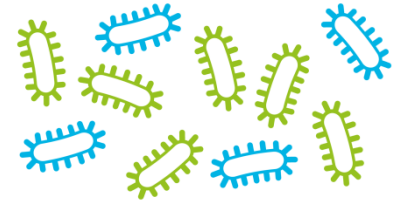


- ANATOMÍA
 - Existen circuitos neuronales y regiones anatómicas implicadas.
 - Anomalías histológicas descritas:
 - Pérdida de células de Purkinje del cerebelo.
 - Disminución de neuronas y dendritas en amígdala, hipocampo, área cingular anterior y cerebelo.
 - Aumento global sustancia blanca en niños autistas preescolares.
 - Proliferación glial.
 - Cambios en la normal estructura columnar de la corteza cerebral → ¿Minicolumnopatía?

Etiología

- FACTORES EXTRINSECOS

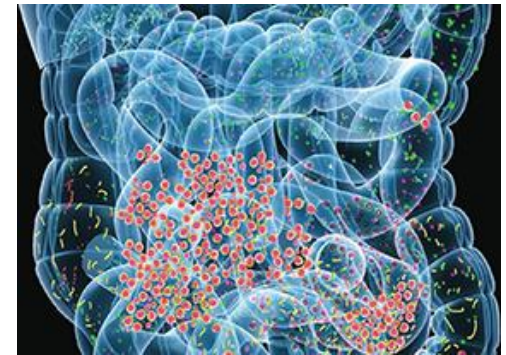
- Ambientales
- **Alteración microbiota**
- Dieta
- Estado metabólico



Indice

- Introducción
- **Definición microbiota.**
- Disbiosis.
- Microorganismos implicados.
- Biomarcadores.
- Posibilidades terapéuticas.

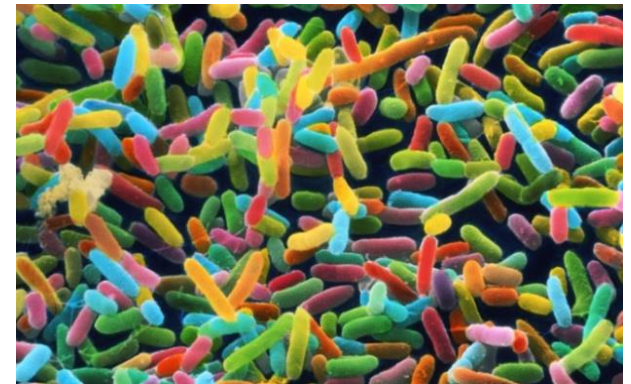
MICROBIOTA



- Bacterias, virus, protozoos y hongos.
- En el intestino hasta 100 trillones de bacterias.
- Se encuentran más de 1000 especies distintas.
- El 90% son Bacteroidetes y Firmicutes.
- El 10% Proteobacterias, Actinobacterias y Fusobacterias, Verrucobionta y Cyanobacterias.

MICROBIOMA

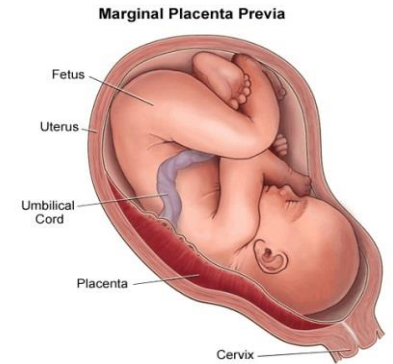
- Totalidad de genes correspondientes a los microorganismos que componen la microbiota humana.
- Cada individuo alberga 600.000 genes bacterianos y la mitad de ellos son comunes en la mayoría.



Tienen x 150 veces más genes que el propio genoma humano

Colonización de microbiota

- Se ha visto que el intestino del feto no es estéril.



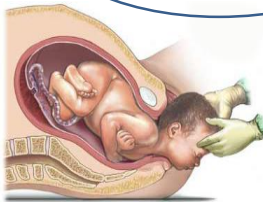
BACTERIAS EN PLACENTA Y LIQUIDO AMNIÓTICO.



RN VIA VAGINAL

Vagina
Heces
Piel materna

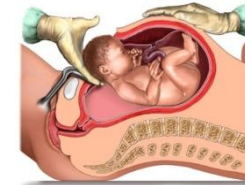
Lactobacillus
Prevotella
Sneathia



RN CESÁREA

Piel materna

Staphylococcus
Corynebacterium
Propionibacterium



¿Insuficiente
inoculación?

Formación de microbiota

Modo de vida

Dieta (LM, dieta materna):

LA↑ de *C. difficile* con respecto a LM.

↓ riesgo de TEA con LM 6 meses.

Dieta materna rica en grasas: riesgo disbiosis.

Factores medioambientales

Infección materna (MIA)

Exposición materna fármacos (VPA)

Estrés materno

Edad avanzada materna

Uso de ATB:

Microbiota menos diversa en niños tratados con ATB en primeros 3 años de vida.

Formación de microbiota

Susceptibilidad genética

- Polimorfismos de nucleótidos
- Variantes del número de copias
- Mutaciones de novo
- Modificaciones epigenéticas

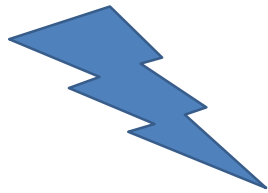
- De forma indirecta podría estar influida por problemas gastrointestinales y disfunción inmune.

SE CREE QUE A LOS 2-3 AÑOS DE VIDA ESTARÁ
PRACTICAMENTE FORMADA LA MICROBIOTA DEFINITIVA

Formación de microbiota

- Al nacimiento presentamos microbiota similar a la materna.
- Tras 1 año ha cambiado el contenido.

Dianas terapéuticas



Ventana crítica

Funciones de la microbiota

- Desarrollo del sistema inmune.

1.- Estimula inmunidad innata: maduración de GALT
2.- Inmunidad adquirida participa en la respuesta

- Síntesis de moléculas tales como vitaminas y cofactores (ácido fólico y vitamina B12) → afectar al DNA y la metilación de proteínas histonas.
- Las bacterias metabolizan lípidos, proteínas y carbohidratos.
- Fermentación de carbohidratos no digeribles → formación de ÁCIDOS GRASOS DE CADENA CORTA (propionato, acetato y butirato) → función trópica sobre la membrana intestinal.

Condiciones fisiológicas:

Sistema inmune



Microbiota

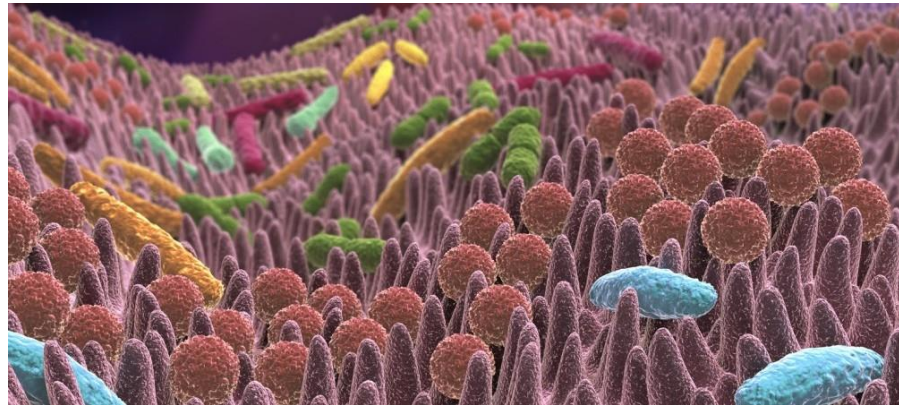


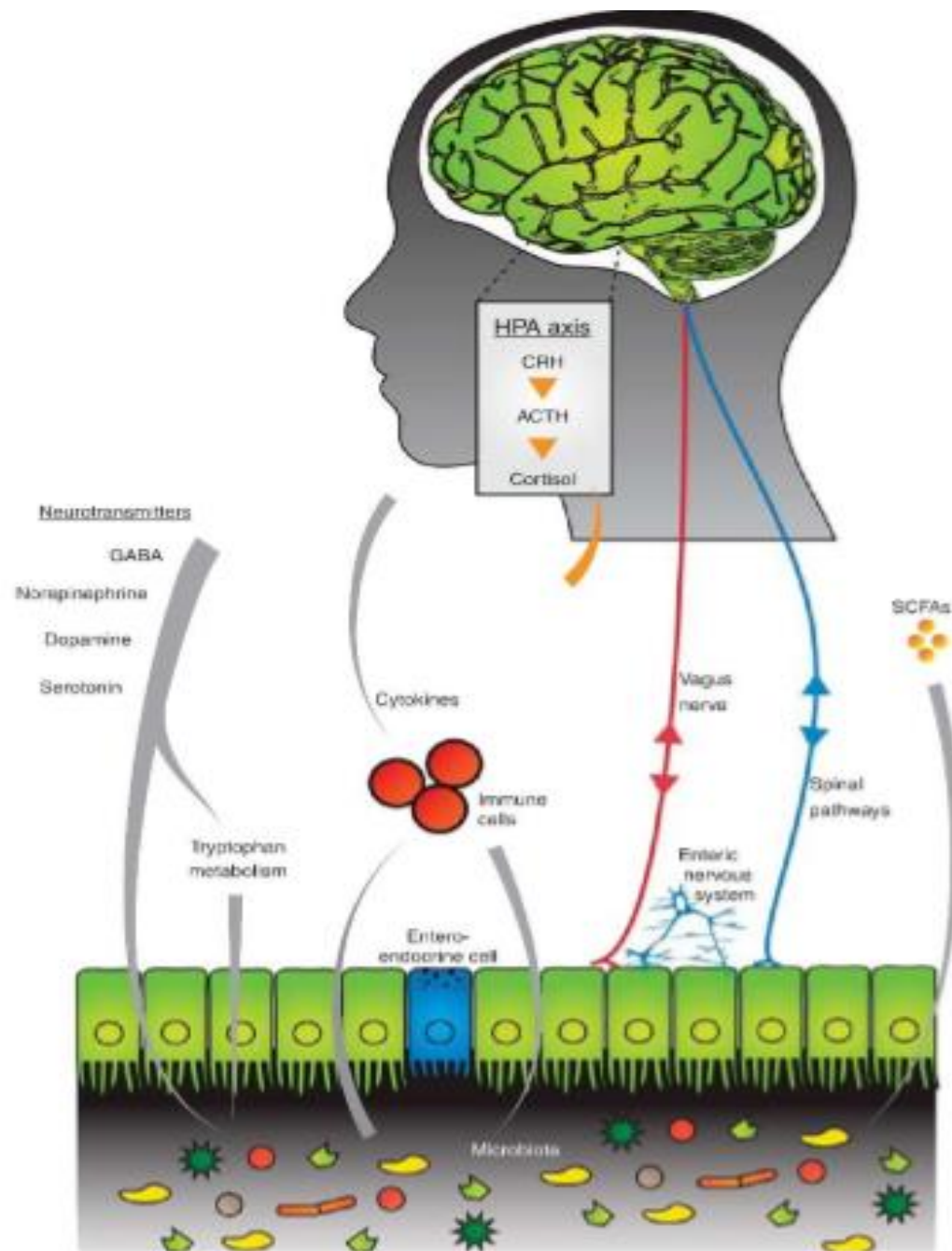
BAJO GRADO
DE
INFLAMACIÓN

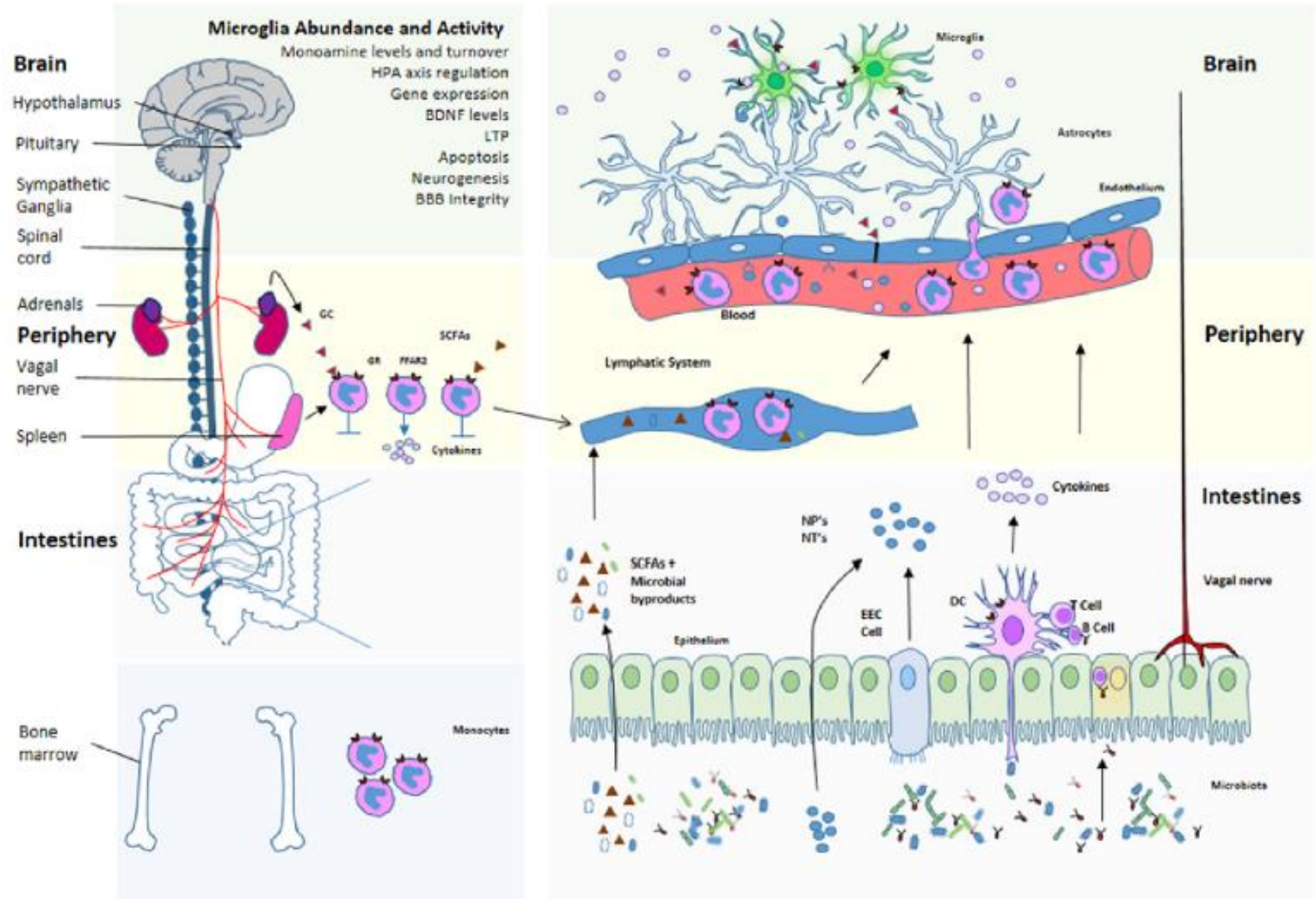


MECANISMO DE DEFENSA PARA
LOS PATOGENOS

- 1) Metaboliza nutrientes necesarios para la supervivencia de microorganismos.
- 2) Produce moléculas para inhibir el crecimiento de patógenos.







- Bifidobacterium infantis → Triptófano
- Lactobacillus y Bifidobacterium spp → GABA
- Escherichia
- Bacillus → Noradrenalina
- Saccharomyces
- Candida
- Streptococcus → Serotonina
- Escherichia

Síntomas gastrointestinales y TEA

- Se ha visto que existe una comorbilidad asociada entre síntomas gastrointestinales y TEA.

Entre 9-70% presentan síntomas

Estreñimiento

Diarrea

Dolor abdominal funcional

Vómitos

Selección por la comida

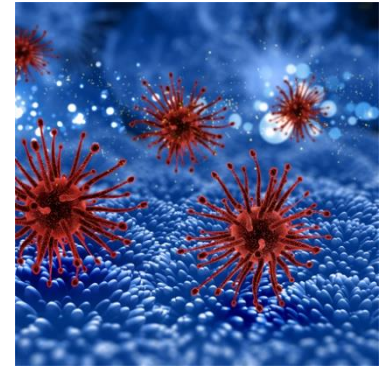
La frecuente incidencia de síntomas gastrointestinales en TEA nos obliga a pensar en la posible implicación de la microbiota en la patofisiología de los procesos gastrointestinales en estos niños.

Indice

- Introducción
- Definición microbiota.
- **Disbiosis.**
- Microorganismos implicados.
- Biomarcadores.
- Posibilidades terapéuticas.

DISBIOSIS

- **Alteración de la microbiota.**



HIPERACTIVACION DE CELULAS HELPER 1 Y 17



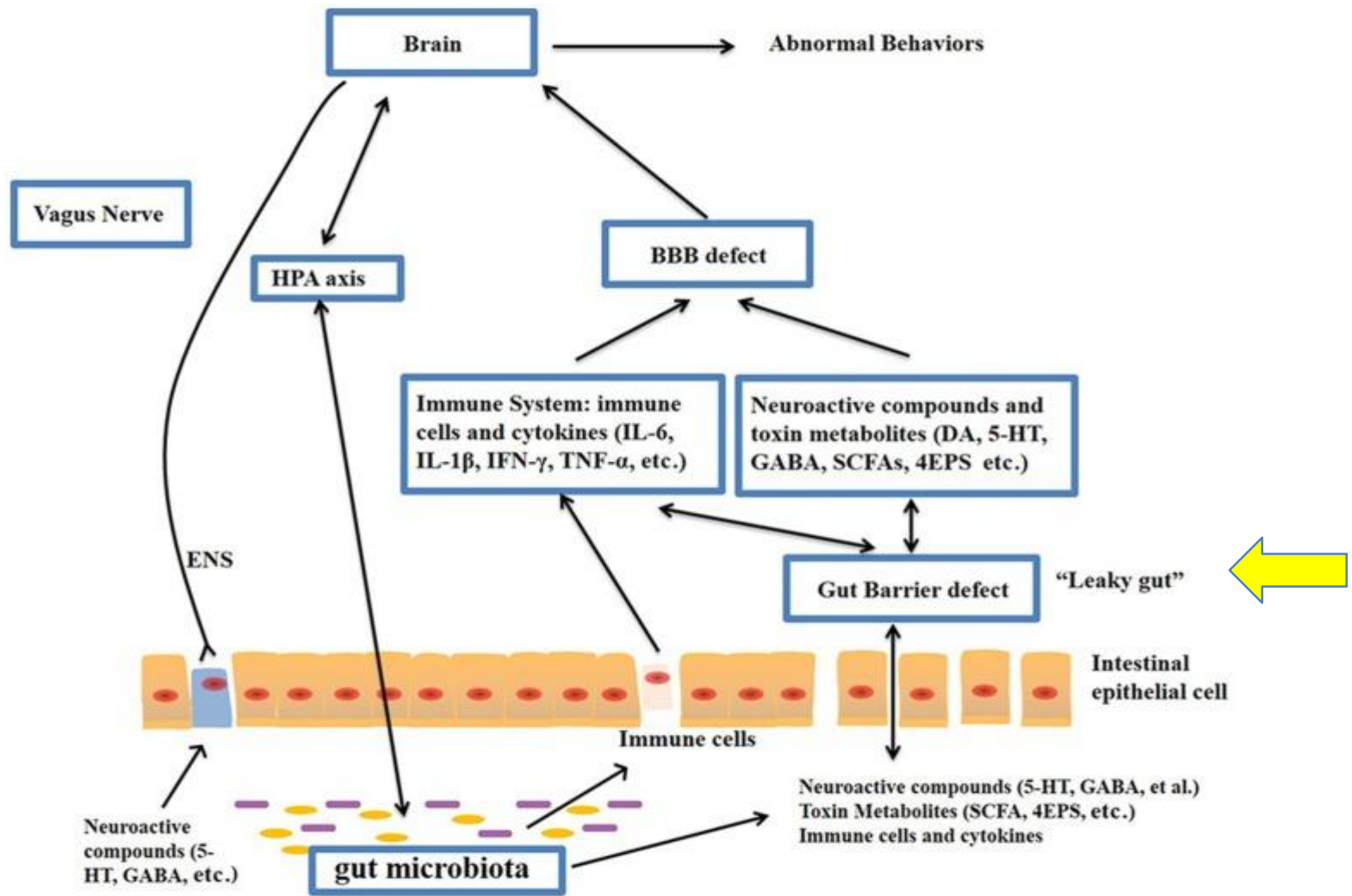
INFLAMACIÓN SISTÉMICA



PRODUCCIÓN Y DIFUSIÓN DE ENDOTOXINAS PROINFLAMATORIAS (LPS)



AFECTACIÓN DE LA INTEGRIDAD DE LA BARRERA INTESTINAL



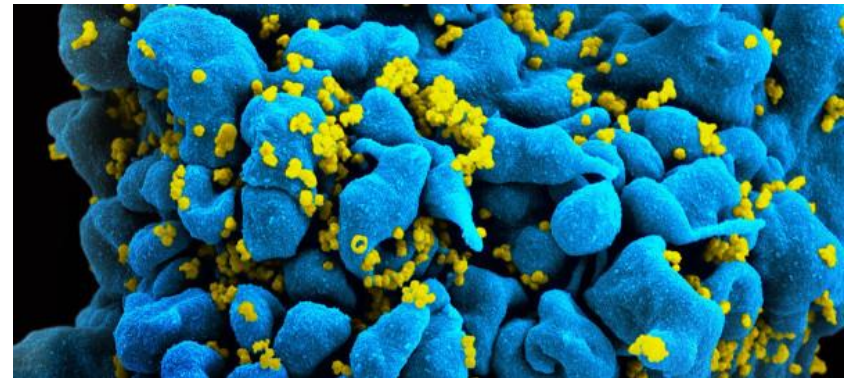
Qinrui Li, Ying Han, Angel Belle C. Dy, and Randi J. Hagerman. *The Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders* Front Cell Neurosci. 2017; 11: 120.

DISBIOSIS



1.- Disfunción del sistema inmune

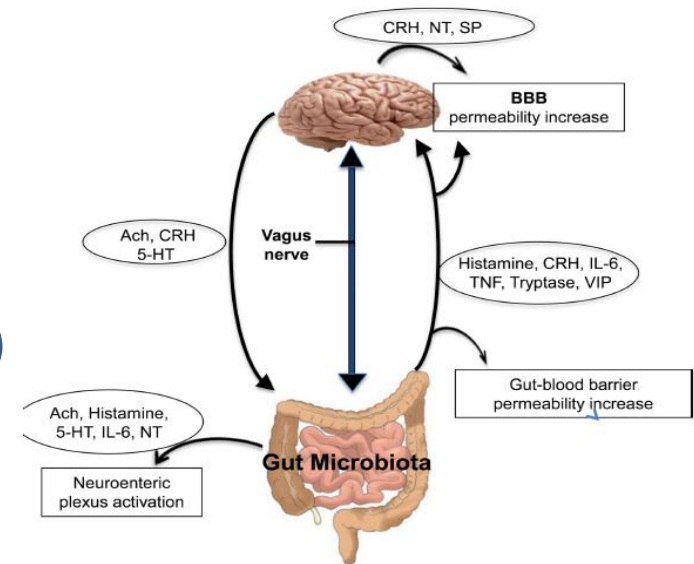
- Alteración de sistema inmune
 - Alteración del cociente T1 / T2.
 - Disminución de linfocitos y células T.
 - Aumento de citoquinas proinflamatorias.



Citoquinas proinflamatorias

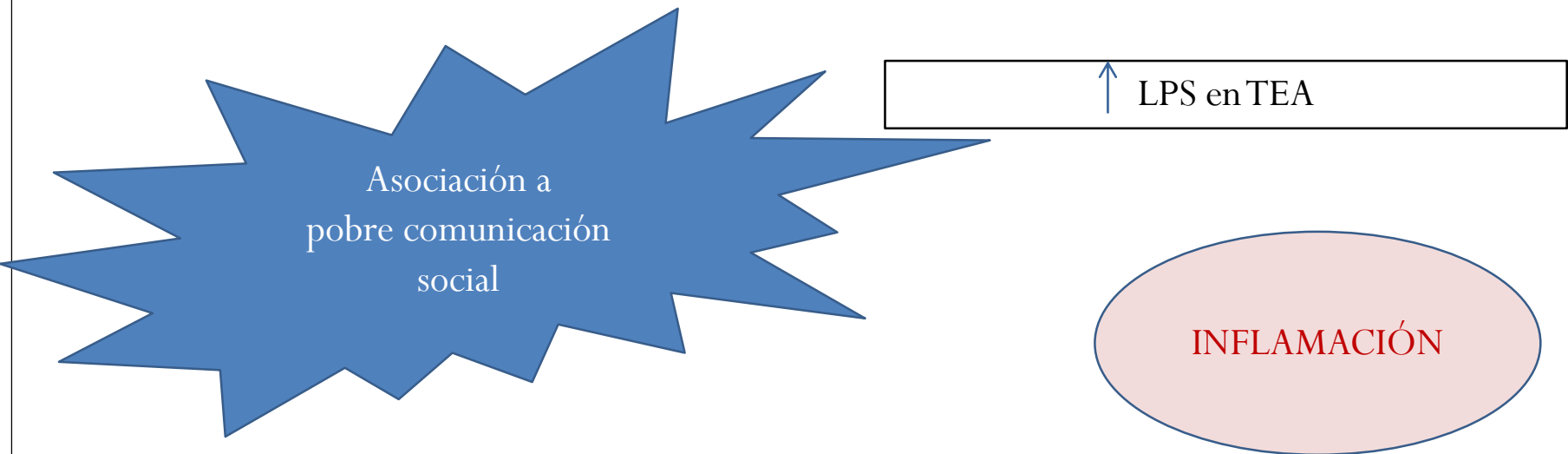
- Cuando existe alteración de barrera GI:
 - Salida al torrente circulatorio (**IL1B, IL6, IL8 y TNFalfa**).
 - En condiciones de inflamación pueden atravesar la BHE.
 - Activación del eje HHA → ↑ Cortisol
 - Activación del nervio vago → hiperalgesia visceral.

Asociación entre Clostridiales, triptófano, serotonina y citoquinas inflamatorias en niños TEA con trastornos funcionales GI



2.- Lipopolisacarido (LPS)

- Modulación del SNC → incrementa actividad de áreas emocionales como la amígdala cerebral
- Producción de citoquinas que regulan la actividad fisiológica del cerebro.

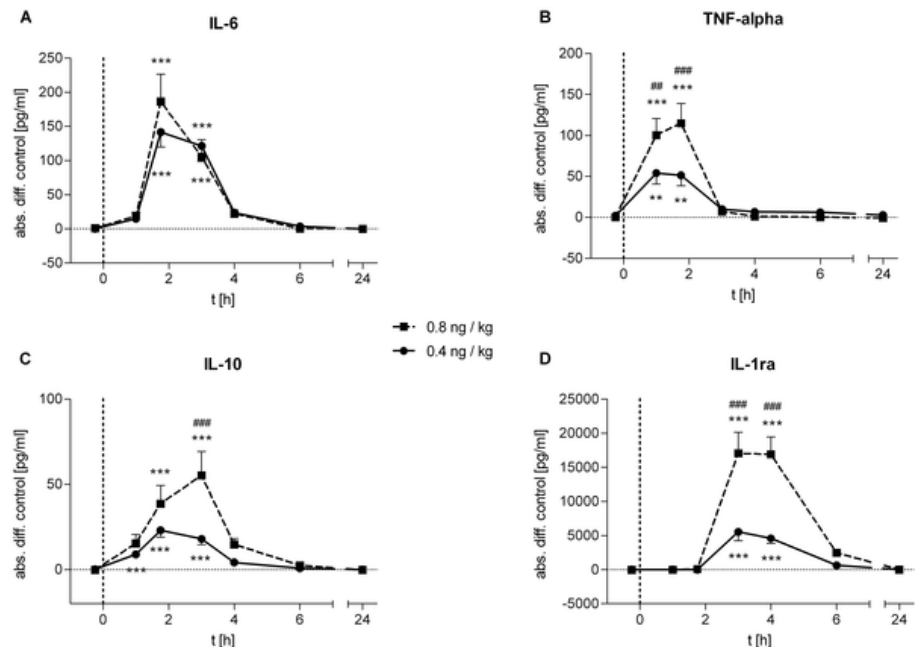
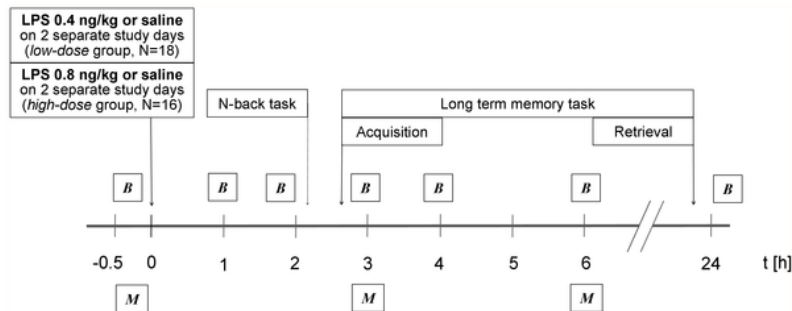


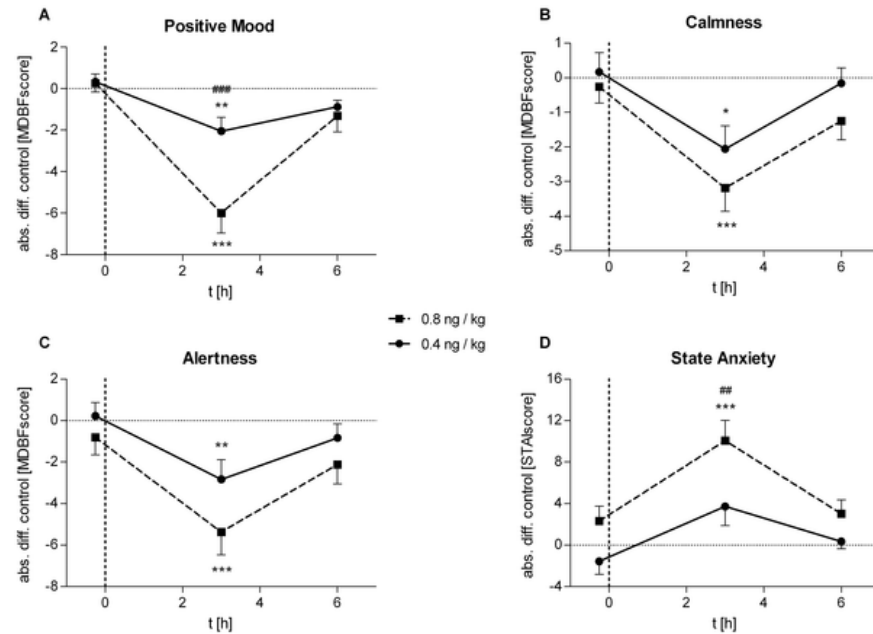
2.- Lipopolisacarido (LPS)

- Administración de LPS en sujetos sanos

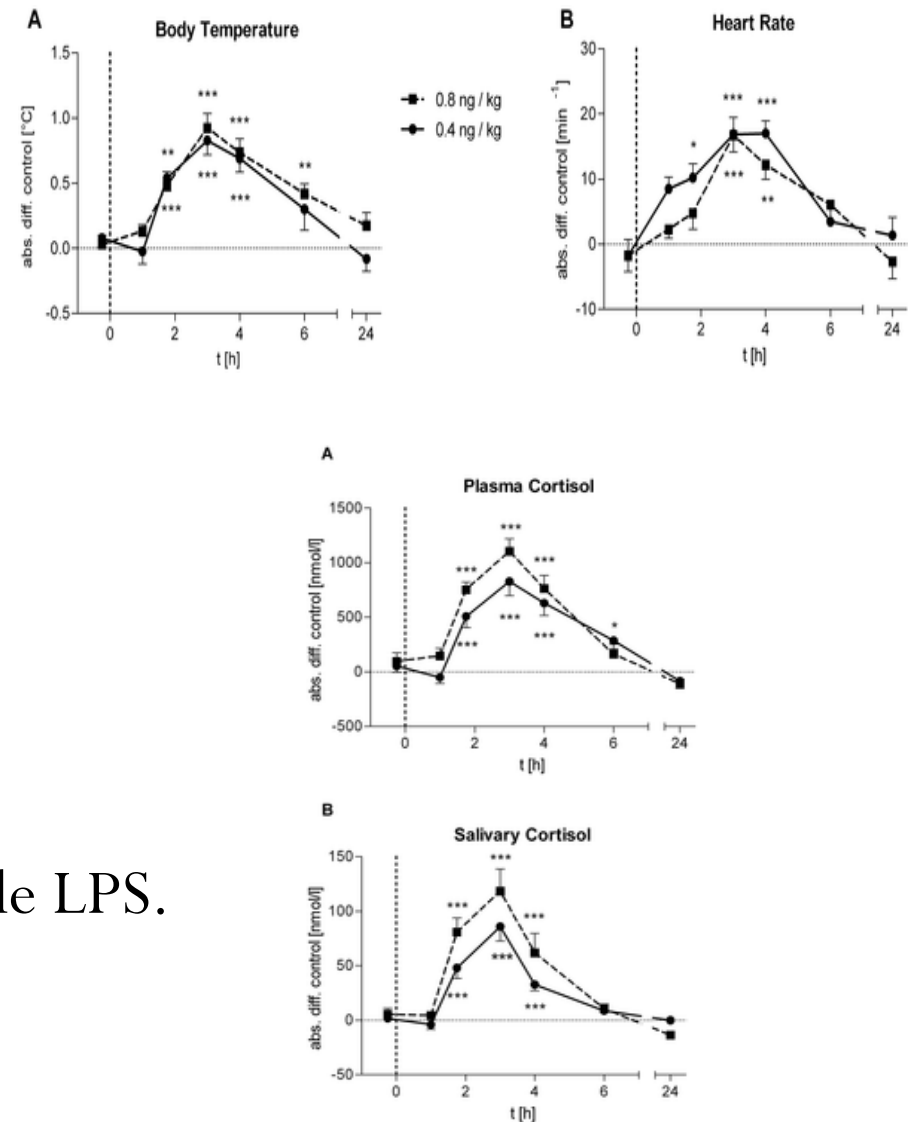


Aumento de citoquinas inflamatorias y NA en plasma





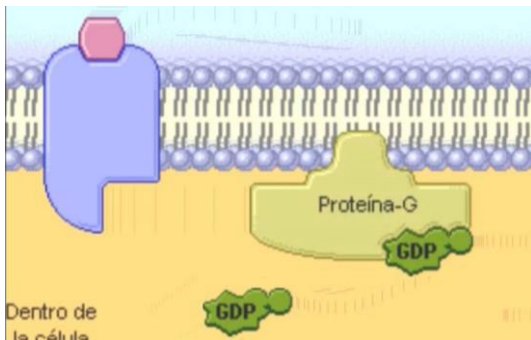
- Efectos dosis dependientes de LPS.



3.- Ácidos grasos de cadena corta

Carbohidratos no digestibles (celulosa, inulina, xilanos)

→ ÁCIDO ACÉTICO, PROPIÓNICO Y BUTIRATO



Permeabilidad intestinal

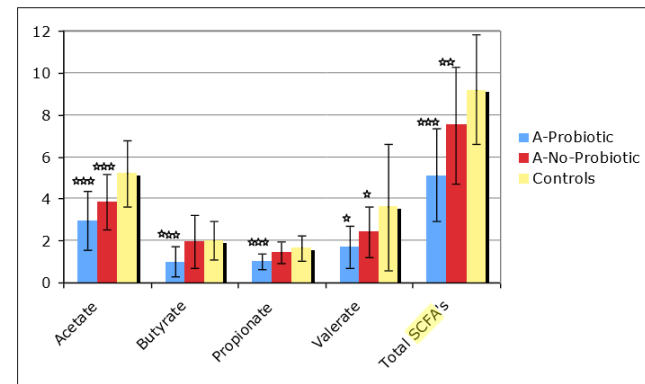
Reducir la producción de factores proinflamatorios y mejorar la producción de citoquinas antiinflamatorias

Funcionamiento del sistema inmune

Alteración síntesis de lipoproteínas

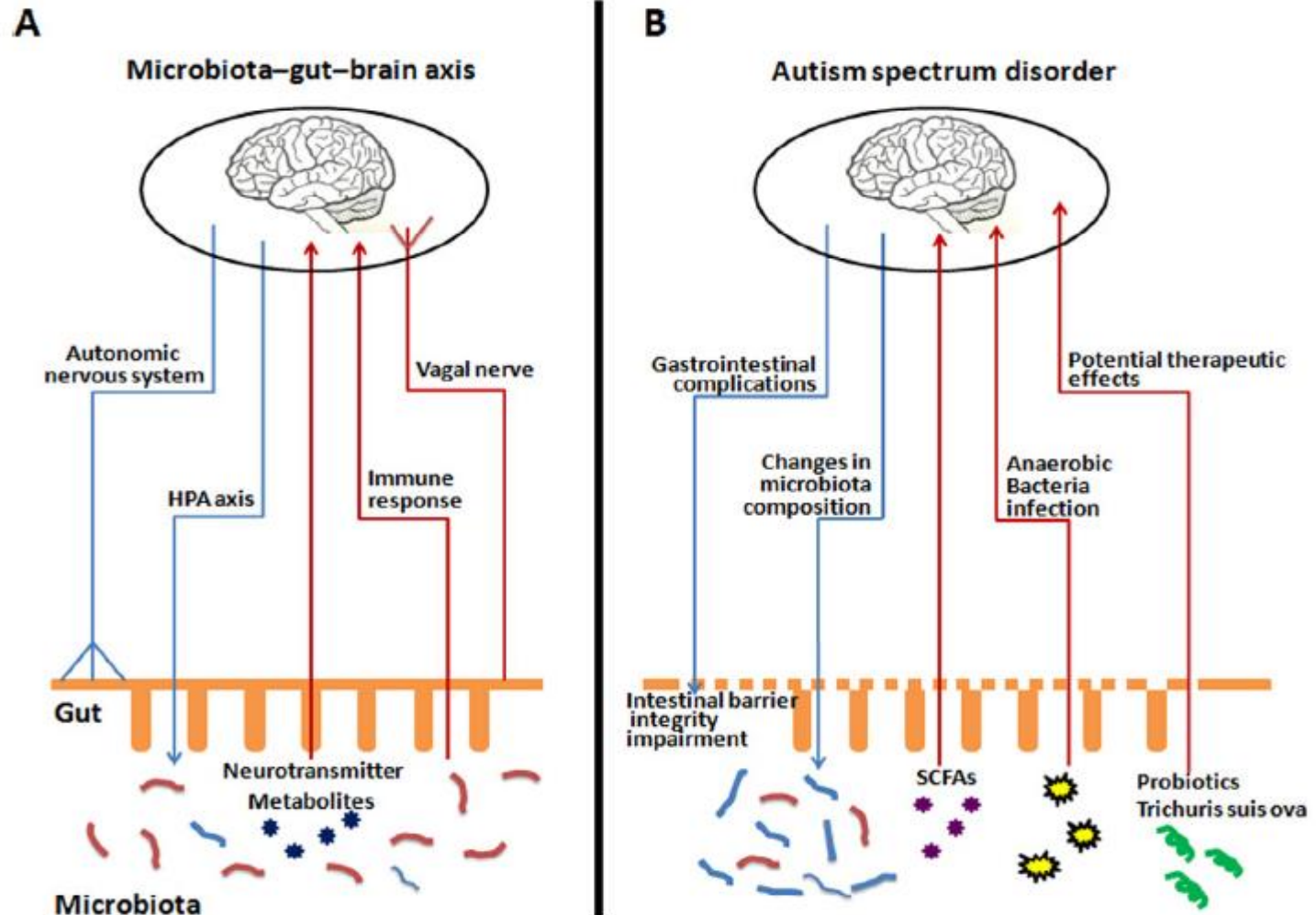
3.- Ácidos grasos de cadena corta

- Muestras de heces: 58 TEA Vs 39 —neurotípicos.
- **Disminución de AGCC en niños TEA**
 - Uso de probióticos.
 - Menor producción (< fermentación y/o poco consumo de fibra soluble, menor presencia de bacterias productoras)
 - Mayor absorción en el cuerpo (mayor t° de transito y/o mayor permeabilidad intestinal)



Adams JB1, Johansen LJ, Powell LD, Quig D, Rubin RA. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism--comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol*. 2011 Mar 16;11:22.

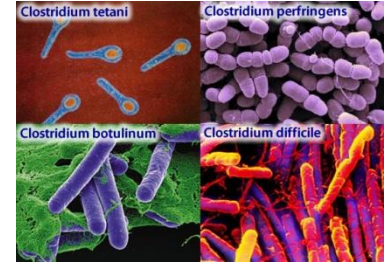
Microbiota y influencia en el desarrollo cerebral



Indice

- Introducción
- Definición microbiota.
- Disbiosis.
- **Microorganismos implicados.**
- Biomarcadores.
- Posibilidades terapéuticas.

Bacterias asociadas a TEA



- Clostridium
 - Clostridium spp es 10 veces superior en niños TEA.
 - El aumento del género Clostridium bolteae e Histolyticum se asocia a TEA y síntomas gastrointestinales.
 - Clostridium tetani → producción de neurotoxinas → Activación nervio vago → Alteración del comportamiento.
- Niños TEA con estreñimiento → Escherichia / Shigella

Bacterias asociadas a TEA

- Desulfovibrio

- Bacilo anaerobio.
- Resistente a condiciones aeróbicas.
- Resistente a ciertos ATB (cefalosporinas).
- Generación metabolitos.

AUMENTO EN TEA SEVERO

IMPORTANCIA EN TEA SEVERO

Clasificación del autismo
Prueba de diagnóstico
Tratamiento
Desarrollo de vacuna específica
Probióticos / Prebióticos

Bacterias asociadas a TEA

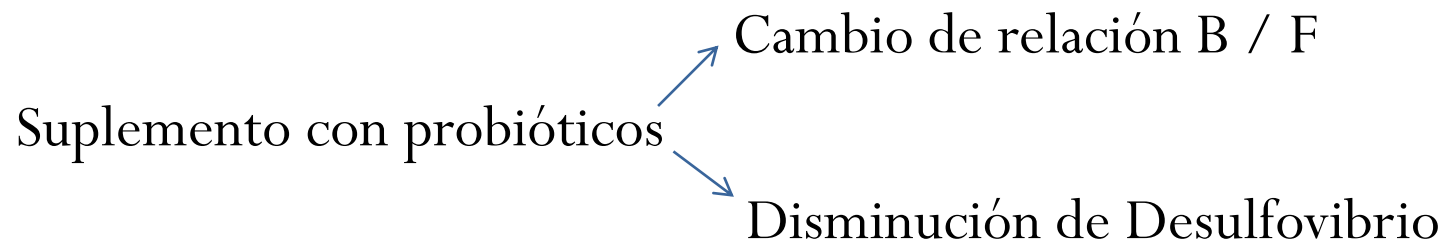
Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia

Aleksandra Tomova ^{a,*}, Veronika Husarova ^a, Silvia Lakatosova ^a, Jan Bakos ^a, Barbora Vlkova ^b, Katarina Babinska ^a, Daniela Ostatnikova ^a

- Muestras de heces de niños TEA

↓ Bacteroidetes / Firmicutes y ↑ Desulfovibrio

(Aumento con la severidad de TEA)



Bacterias asociadas a TEA

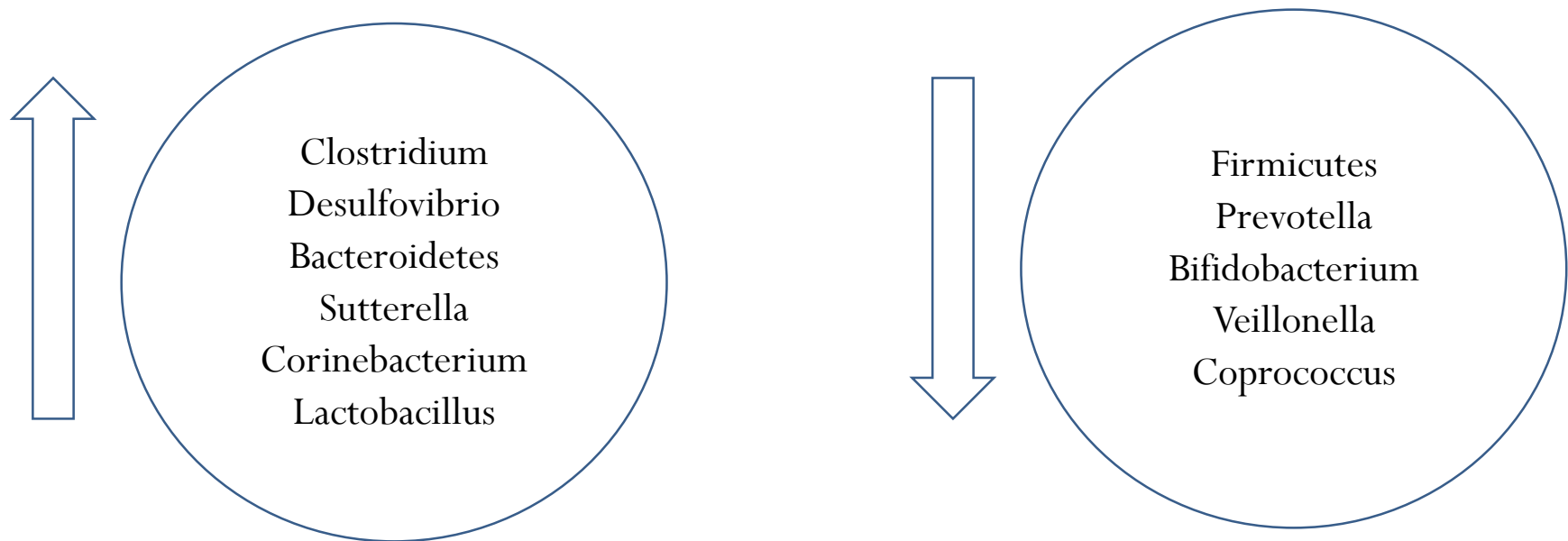
Muestras de 13 niños con TEA y 8 niños NT.

Niños TEA: 23 especies de Clostridium y 5 de Ruminococcus.

Niños NT: 15 especies de Clostridium y 5 de Ruminococcus.

	TEA	NEUROTÍPICOS
Firmicutes	63%	39%
Bacteroidetes	30%	51%
Actinobacteria	0,7%	1,8%
Proteobacteria	0,5%	3,1%

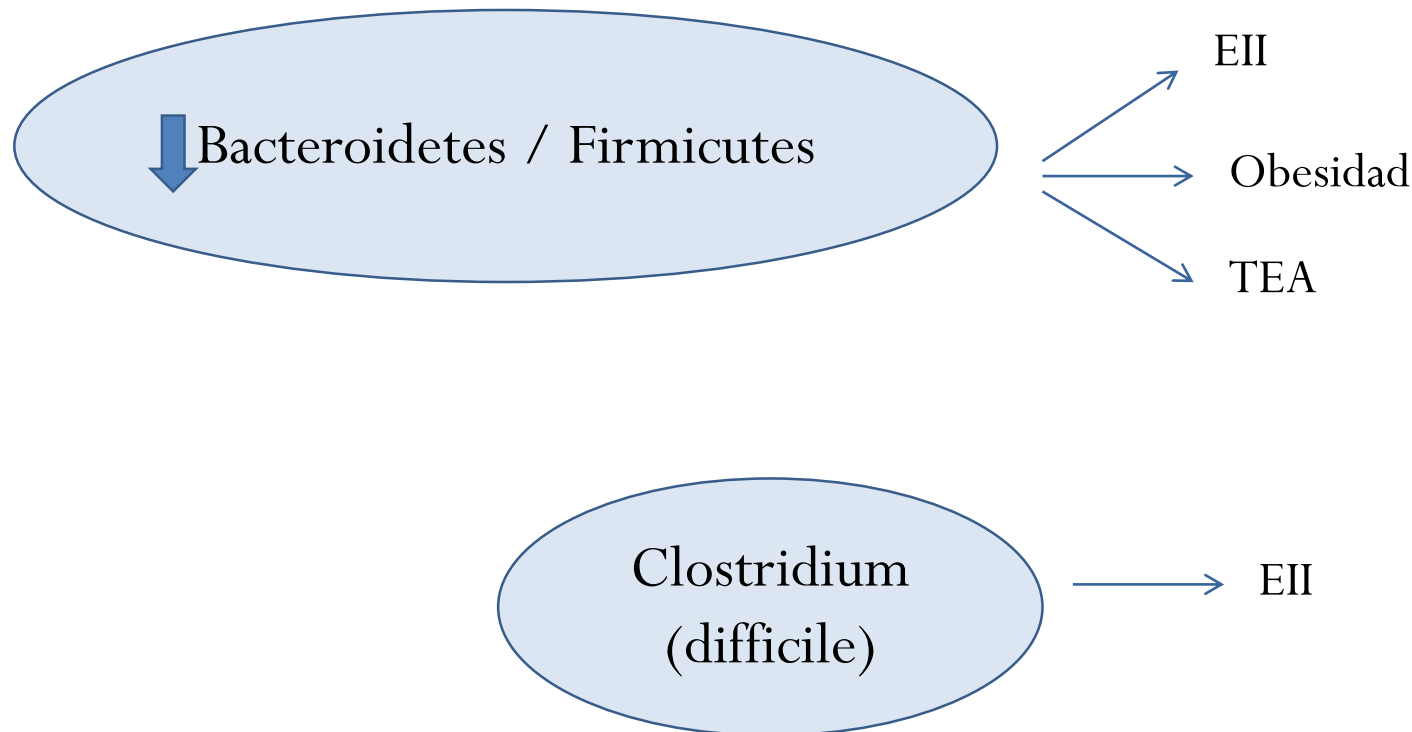
Bacterias asociadas a TEA



Rosenfeld CS. Microbiome Disturbances and Autism Spectrum Disorders. Drug Metab Dispos. 2015 Oct;43(10):1557-71.

Strati F1, Cavalieri D, Albanese D, De Felice C, Donati C, Hayek J, Jousson O, Leoncini S, Renzi D, Calabrò A, De Filippo C New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. Microbiome. 2017 Feb 22;5(1):24.

Relación con otras patologías



Cándida

- Se ha visto un aumento x 2 en niños TEA.
- Se postula el papel que pudieran tener los ATB para la posterior colonización de Cándida.
- Se ha asociado también a condiciones GI inflamatorias.
- También aumento en Síndrome de Rett.
- Su presencia interfiere en la comunidad de bacterias → Aumento de Bacteroidetes, Lactobacillae, Ruminococcaceae y Lachnospiraceae.



Strati F1 et al. New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome*. 2017 Feb 22;5(1):24.

Erb Downward JR1 et al. Modulation of post-antibiotic bacterial community reassembly and host response by *Candida albicans*. *Sci Rep*. 2013;3:2191

Indice

- Introducción
- Definición microbiota.
- Disbiosis.
- Microorganismos implicados.
- **Biomarcadores.**
- Posibilidades terapéuticas.

Metabolitos en orina

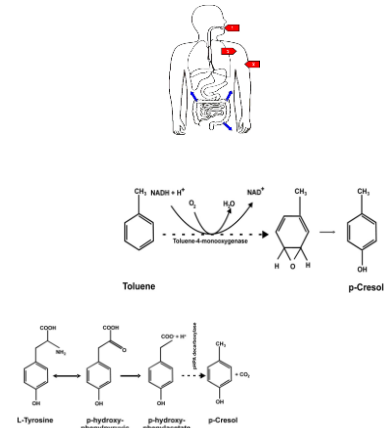
- 3- (3-hidroxifenol)-3-ácido hidroxipropionico (HPHPA).
 - Relacionado con CLOSTRIDIA SPP. de tracto GI.
 - Depleción de catecolaminas.
 - Causa síntoma de autismo
 - Estereotipias
 - Hiperactividad
 - Hiperreactividad.
- 4-EPS

Biomarcadores

P CRESOL URINARIO

Se ha encontrado elevado en niños TEA 2-7 años.

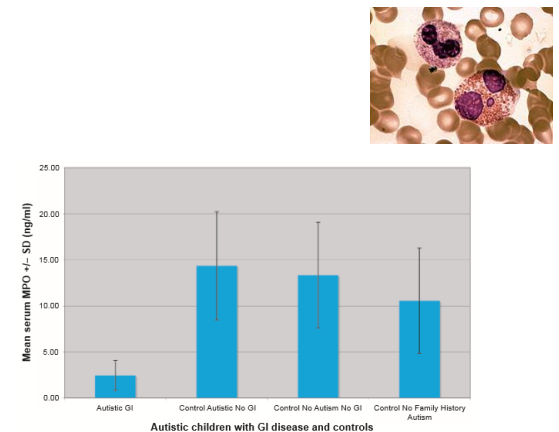
Se asocia con estereotipias y conductas repetitivas.



MIELOPEROXIDASA

Asociación de niveles bajos en TEA.

Disminución en los niveles con la toma de probióticos.

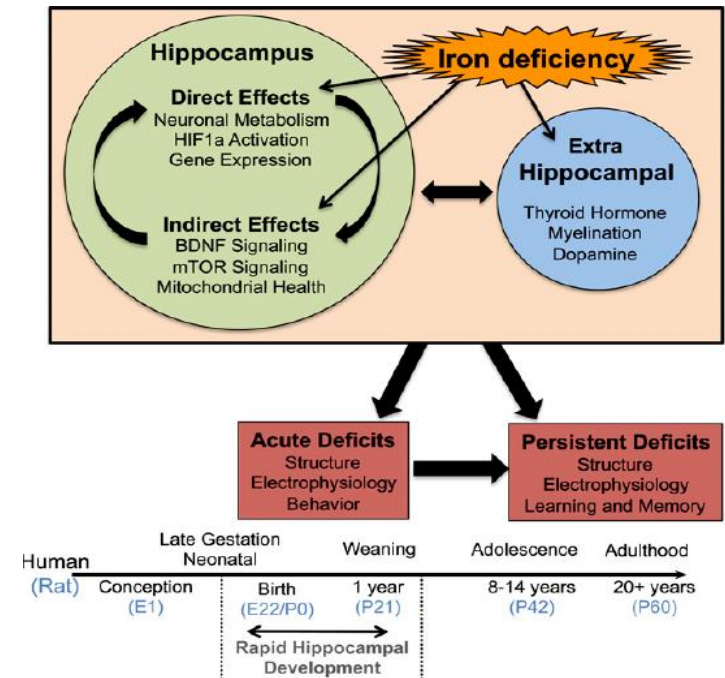
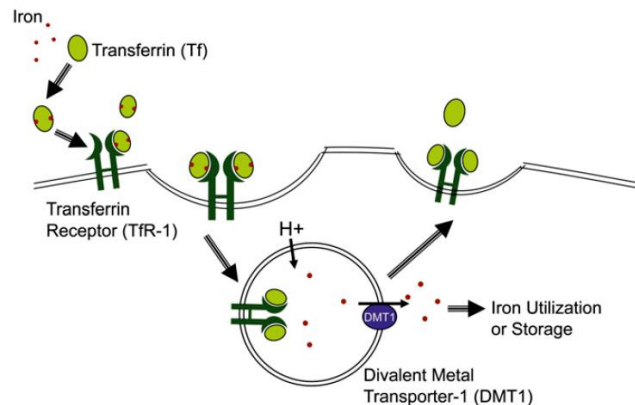


Persico AM, Napolioni V. Urinary p-cresol in autism spectrum disorder. *Neurotoxicol Teratol.* 2013 Mar-Apr;36:82-90. doi: 10.1016/j.ntt.2012.09.002. Epub 2012 Sep 10. Anthony J. Russo. Decreased Plasma Myeloperoxidase Associated with Probiotic Therapy in Autistic Children. *Clin Med Insights Pediatr.* 2.15; 9: 13–17. Published online 2015 Feb 3. doi: 10.4137/CMPed.S17901

Biomarcadores

HIERRO Y FERRITINA

- Alta prevalencia de deficiencia de hierro en TEA.
- Relación con dopamina en el cerebro.
- Asociación de hierro con el aprendizaje y la memoria.



Biomarcadores

- **HIERRO Y FERRITINA**

- 116 niños TEA.

Ferritina: <10-12 ng/ml
Hb: <11-12 ng/ml

	Total n=116	<6 years n=37	>6 years n=79	p Value
Anemia	18 (15.5%)	5 (13.5%) ^a	13 (16.5%) ^b	.680
Iron deficiency	28 (24.1%)	12 (32.4%) ^c	16 (20.3%) ^d	.160
Iron<45 µg/dL	27 (23.3%)	11 (29.7%)	16 (20.3%)	.267
Hematocrit<35%	20 (17.2%)	12 (32.4%)	8 (10.1%)	.004
MCV<80 fL	58 (50.0%)	26 (70.3%)	32 (40.5%)	.003
RDW>14.5%	27 (23.2%)	13 (35.1%)	14 (17.7%)	.062

- Correlación positiva con la edad y los niveles de hierro, ferritina y Hb.
- No se tuvo en cuenta la dieta que realizaban.

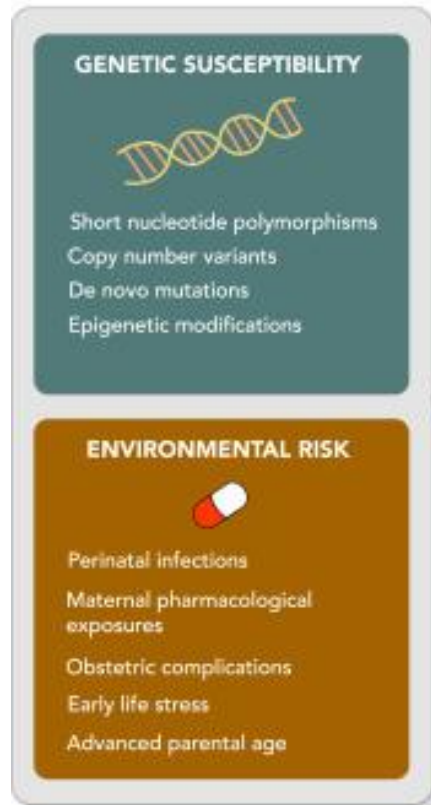
Biomarcadores

- **HIERRO Y FERRITINA**

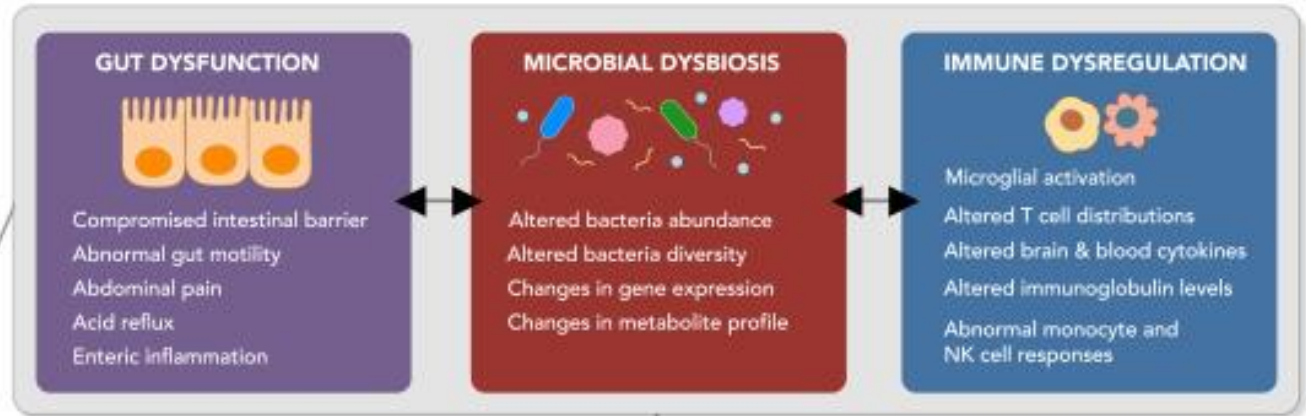
- Asociación entre alteraciones del sueño y síndrome de piernas inquietas y dificultades de atención.
- Aumento de los niveles de ferritina con la suplementación de hierro oral → Asociación con restricciones de alimentación en niños TEA.
- Se necesitan más estudios para comprobar la mejoría en el comportamiento tras suplementación con hierro oral.



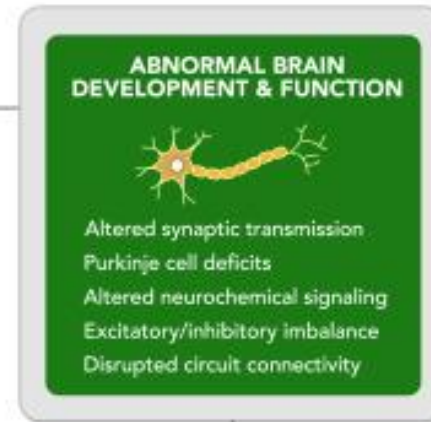
ASD ETIOLOGICAL FACTORS



ASD CO-MORBIDITIES



ASD NEUROPATHOLOGIES



ASD BEHAVIORAL ABNORMALITIES

Indice

- Introducción
- Definición microbiota.
- Disbiosis.
- Microorganismos implicados.
- Biomarcadores.
- **Posibilidades terapéuticas.**

POSIBILIDADES TERAPEUTICAS

- **Dieta**

- Dieta libre de ternera → ↑ Memoria y ↓ Ansiedad
- Dieta libre en gluten y caseína → Mejora de la población de microbiota.
- Dieta cetogénica.
- Suplementación con omega3.



RESULTADOS NO CONCLUYENTES

POSIBILIDADES TERAPEUTICAS

- **Dieta libre en gluten y caseína:**

- **Communication and use of language** (*Knivsberg et al., 1990, 1995, 2002; Lucarelli et al., 1995; Whiteley et al., 1999, 2010a; Johnson et al., 2011*).
- **Attention and concentration** (*Knivsberg et al., 1990, 1995, 2002; Lucarelli et al., 1995; Whiteley et al., 1999, 2010a*).
- **Social integration and interaction** (*Knivsberg et al., 1990, 1995, 2002; Whiteley et al., 1999, 2010a*).
- **Self-injurious behaviour/ altered pain perception** (*Knivsberg et al., 1990, 1995; Lucarelli et al., 1995; Whiteley et al., 1999*).
- **Repetitive or stereotyped patterns of behaviour** (*Knivsberg et al., 1990, 1995, 2002*).
- **Motor co-ordination** (*Knivsberg et al., 1990, 1995; Whiteley et al., 1999*).
- **Hyperactivity** (*Whiteley et al., 2010a; Johnson et al., 2011*).

POSIBILIDADES TERAPEUTICAS

- **Dieta libre en gluten y caseína:**
- La mejora tras el inicio de una u otra dieta se ha observado en una proporción de niños TEA.
- En un futuro habría que determinar aquellos niños que se beneficiarían de este tratamiento.
- **“FENOTIPO DE AUTISMO RELACIONADO CON LA DIETA”**



POSIBILIDADES TERAPEUTICAS

- **Prebióticos**

- CH, Inulina, varios oligosacaridos.

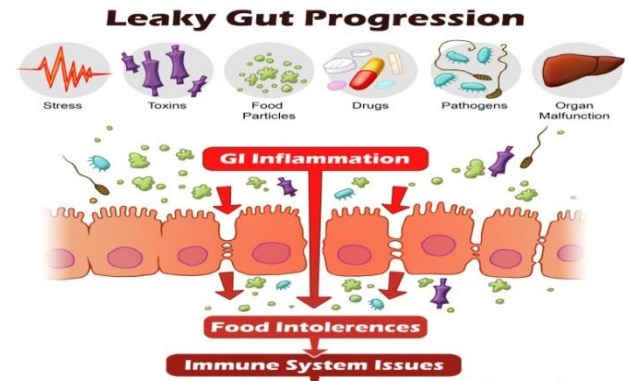
- Producen bacterias capaces de fermentar a SCFAs.
- ↓ Cortisol en saliva en pacientes sanos tratados con dos formulaciones de prebióticos.
- No estudios que solo impliquen a prebióticos. Deben darse en combinación.

POSIBILIDADES TERAPEUTICAS

- **Probióticos**

Alteración de SI (estimulo de secreción de IgA)
Restauración de colonias de bacterias comensales normales
Estabilización de barrera intestinal
Síntesis de sustancia antioxidantes

Uso en determinadas
enfermedades GI



POSIBILIDADES TERAPEUTICAS

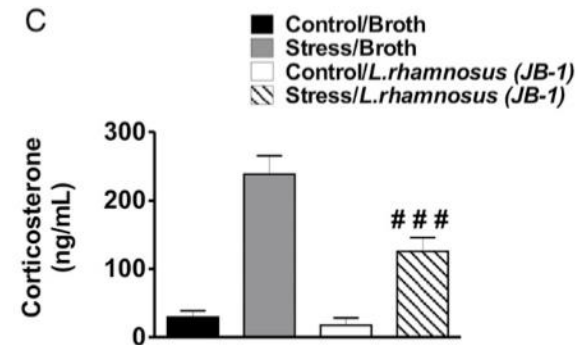
- **Probióticos**

- Los probióticos más usados son los productores de ácido láctico (Lactococcin, Lactobacilli y Bifidobacteria).
- Se está probando su uso en muchas enfermedades como obesidad, cáncer y enfermedad de Crohn.
- Podría ser un tratamiento efectivo en TEA por modular el eje intestino-cerebro.

POSIBILIDADES TERAPEUTICAS

- **Probióticos**

Administración de *L. rhamnosus* modula expresión de GABA en SNC y disminuye niveles de cortisol inducidos por las respuestas de estrés, depresión y ansiedad.



Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Sep 20;108(38):16050-5. doi: 10.1073/pnas.1102999108. Epub 2011 Aug 29.

POSIBILIDADES TERAPEUTICAS

- **Probióticos**

Administración de *L. plantarum* mejora la consistencia de las heces y los scores de comportamiento en niños con TEA y diarrea.

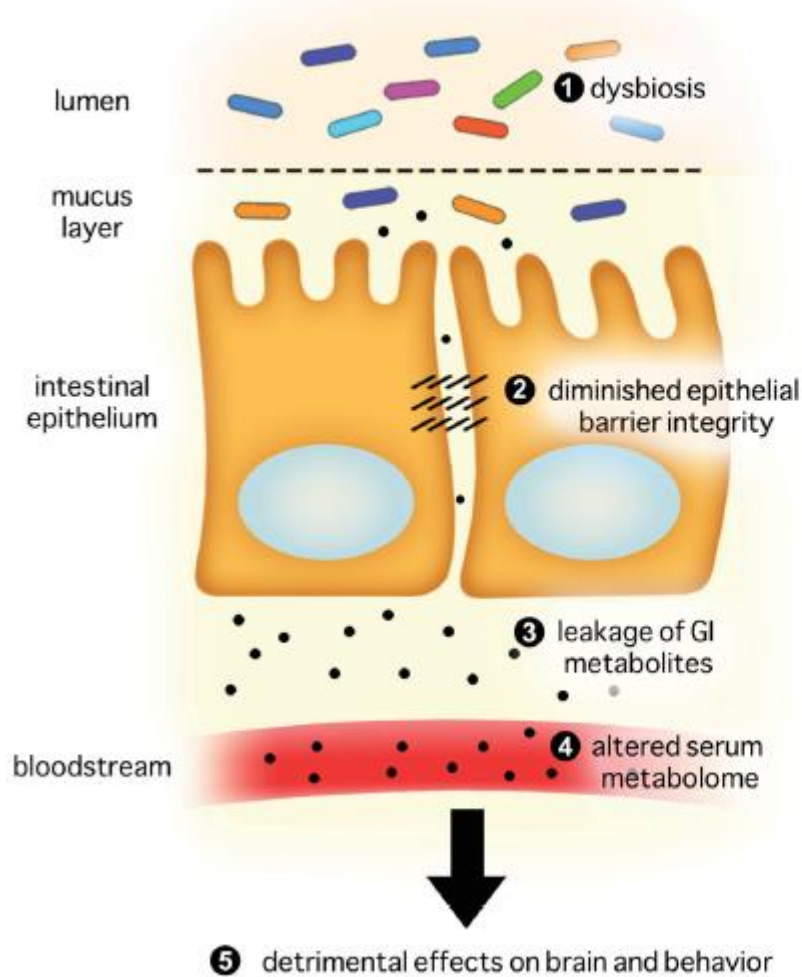
Parracho et al. A double blind, placebo controlled, crossover designed probiotic feeding study in children diagnosed with autistic spectrum. Int. J. Probiotics Prebiotics 5:69-74

The microbiota modulates gut physiology and behavioral abnormalities associated with autism

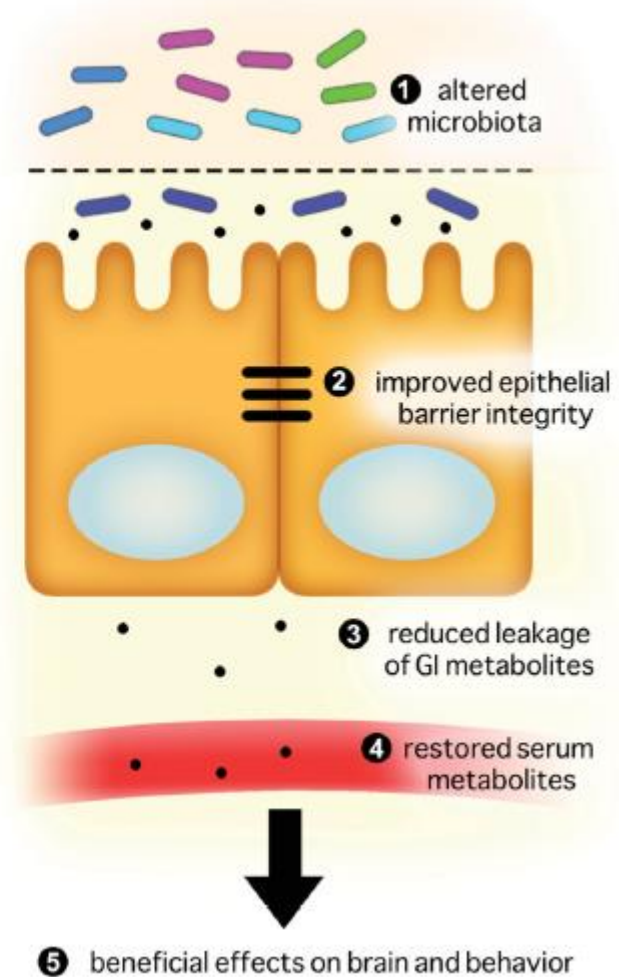
Elaine Y. Hsiao^{1,2,*}, Sara W. McBride¹, Sophia Hsien¹, Gil Sharon¹, Embriette R. Hyde³, Tyler McCue³, Julian A. Codelli², Janet Chow¹, Sarah E. Reisman², Joseph F. Petrosino³, Paul H. Patterson^{1,*†}, and Sarkis K. Mazmanian^{1,*†}

- Activación inmune materna → defectos en barrera intestinal + alteraciones de microbiota en la descendencia.
- TRATAMIENTO CON *BACTEROIDES FRAGILIS*.
- Se consigue corregir la permeabilidad, la microbiota y disminuir síntomas TEA relacionados con comunicación, ansiedad y estereotipias.
- Corrección de metabolitos como el 4EPS.

Maternal immune activation



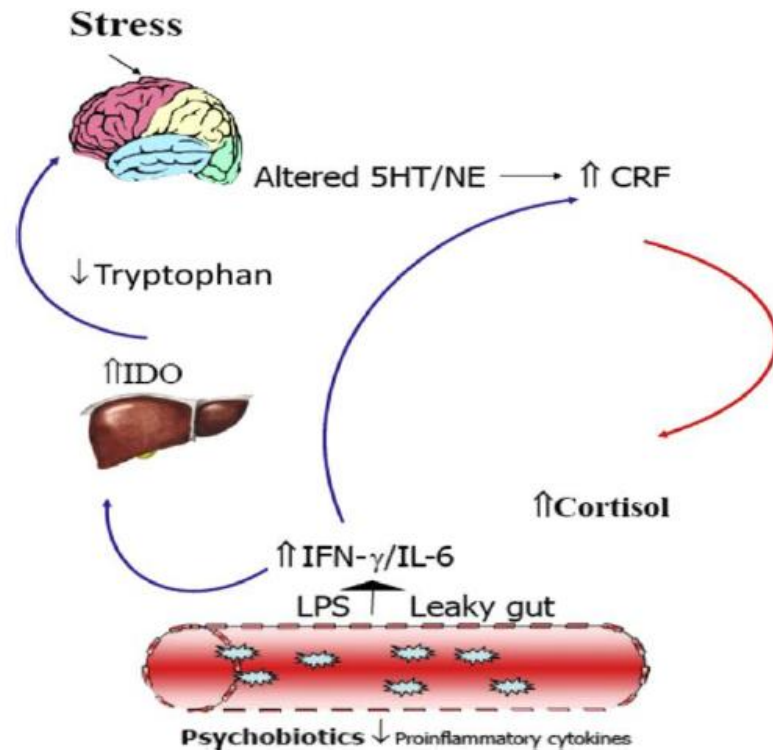
Bacteroides fragilis treatment



POSIBILIDADES TERAPEUTICAS

- **Psicobióticos**

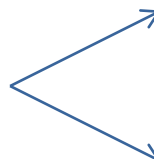
- Se refieren a aquellos probióticos que van a tener efectos beneficiosos sobre la salud mental.



POSIBILIDADES TERAPEUTICAS

Antibióticos

- Fármacos usados en enfermedades de tracto gastrointestinal (EEI, sde intestino irritable).
- Su uso puede lograr alterar la flora intestinal pudiendo tener efectos beneficiosos.

- ATB → Disminución de LPS 
 - Atenuación del eje HHA
 - Expresión de citoquinas proinflamatorias en hipotálamo

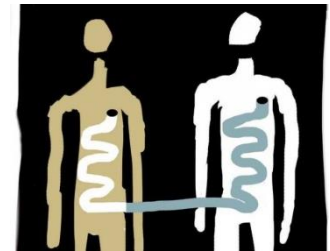
POSIBILIDADES TERAPEUTICAS

- **Antibióticos**
- Uso de Vancomicina en niños con síntomas regresivos de autismo.
 - Se recogieron 11 niños con autismo regresivo.
 - Todos habían recibido tto ATB + diarrea crónica posterior.
 - Recibieron tto con Vancomicina.
 - Se vio una mejoría en 8 de los 10 niños analizados.
 - La mejoría desaparecía una vez retirado el tratamiento.



POSIBILIDADES TERAPEUTICAS

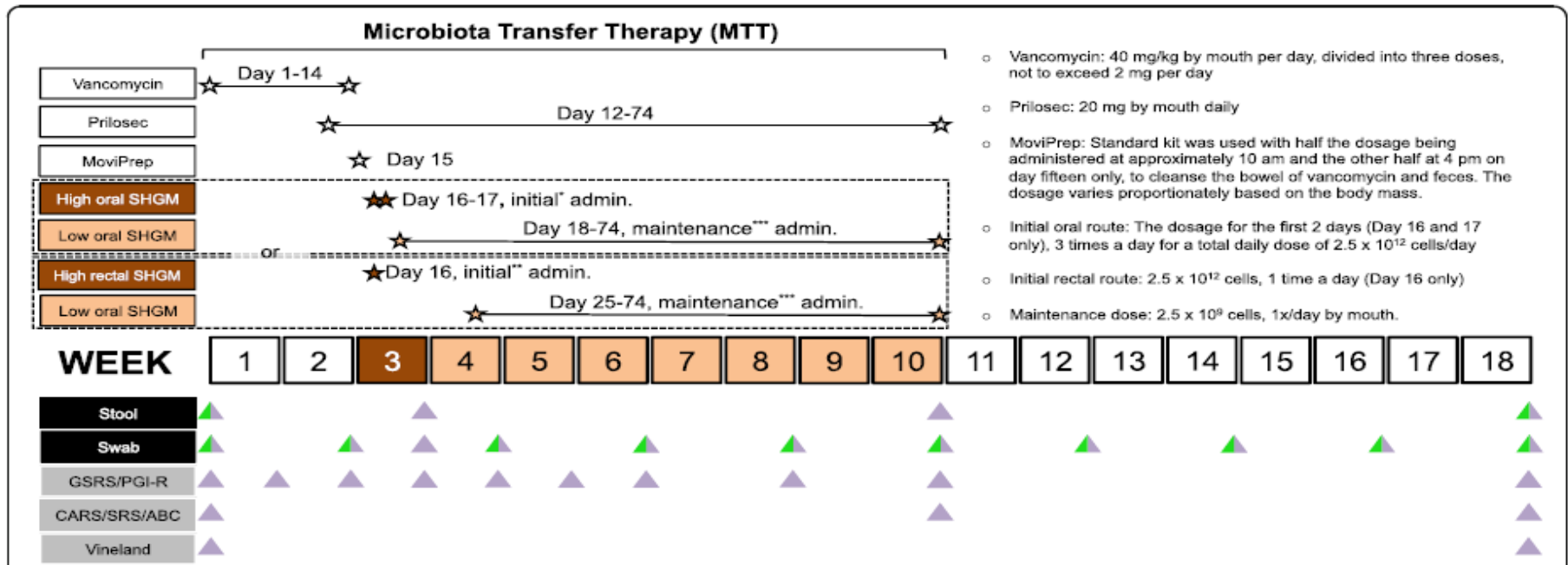
- **Trasplante fecal**
- Inyección de heces de un donante sano a un paciente con una enfermedad específica.
- Su primer uso es de 1958 para tratamiento de colitis pseudomembranosa.
- En la actualidad su principal uso es en las infecciones por *C. difficile*.
- Poca experiencia en TEA.



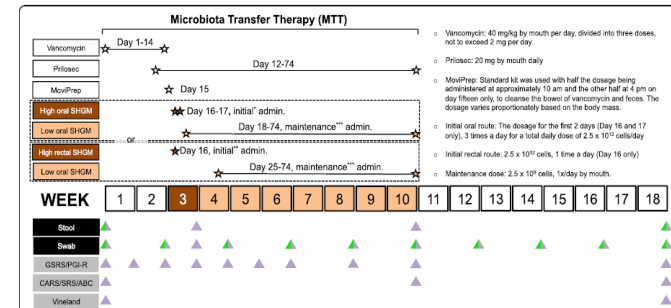
Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study

Dae-Wook Kang^{1†}, James B. Adams^{2†}, Ann C. Gregory^{3,15†}, Thomas Borody⁴, Lauren Chittick^{5,15}, Alessio Fasano⁶, Alexander Khoruts^{7,8,9}, Elizabeth Geis², Juan Maldonado¹, Sharon McDonough-Means¹⁰, Elena L. Pollard², Simon Roux^{5,15}, Michael J. Sadowsky^{8,11}, Karen Schwarzberg Lipson¹², Matthew B. Sullivan^{3,5,15,16*}, J. Gregory Caporaso^{12,13*} and Rosa Krajmalnik-Brown^{1,14*} 

Se ha utilizado Vancomicina por la relación de TEA con el aumento de Clostridium.



POSIBILIDADES TERAPEUTICAS

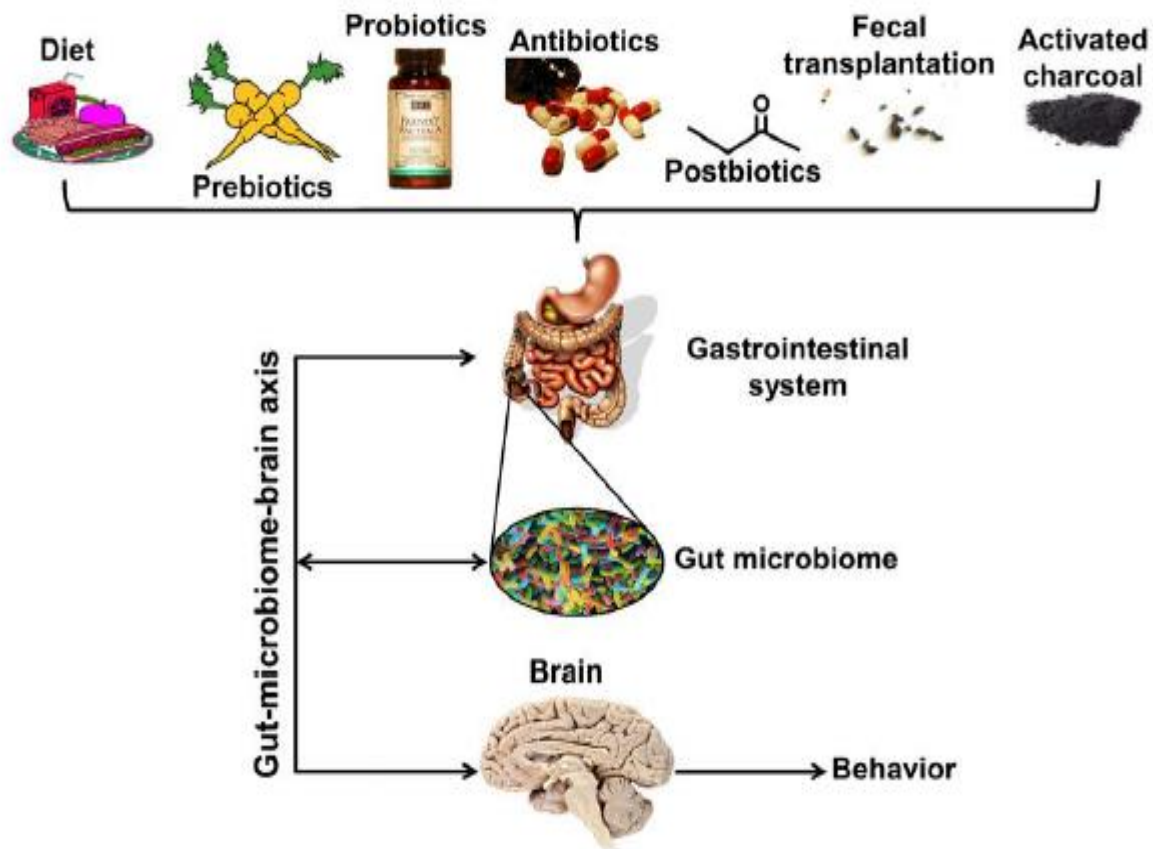


- **Resultados**

- No diferencias entre administración oral o rectal.
- 80% de reducción de los síntomas gastrointestinales final del tratamiento.
- Mejoría en el comportamiento (CARS).
- Las mejoras se mantuvieron hasta 8 semanas tras el tratamiento.
- Alteración de bacterias (*Bifidobacterium*, *Prevotella* y *Desulfovibrio*).

Kang et al. *Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study.* *Microbiome*. 2017 Jan 23;5(1):10.

POSIBILIDADES TERAPEUTICAS



REFLEXIONES

- La prevalencia del autismo esta aumentando.
- Los síntomas gastrointestinales son una patología frecuente en niños TEA.
- Existen conexiones bidireccionales entre intestino y cerebro.
- El estudio del microbiota puede ayudar a entender mejor el TEA.
- Existen bacterias y biomarcadores que nos pueden ayudar a clasificar a estos pacientes.
- La modulación de la dieta y la suplementación con determinados compuestos puede modificar la microbiota y suponer un tratamiento futuro para determinados grupos de niños con TEA.

GRACIAS POR SU ATENCIÓN



Bibliografia

- Luna RA, Oezguen N, Balderas M, Venkatachalam A, Runge JK, Versalovic J, Veenstra-VanderWeele J, Anderson GM, Savidge T, Williams KC. Distinct Microbiome-Neuroimmune Signatures Correlate With Functional Abdominal Pain in Children With Autism Spectrum Disorder. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2016 Dec 11;3(2):218-230. doi: 10.1016/j.jcmgh.2016.11.008. eCollection 2017 Mar.
- Latalova K, Hajda M, Prasko J. Can gut microbes play a role in mental disorders and their treatment? *Psychiatr Danub*. 2017 Mar;29(1):28-30.
- Rosenfeld CS. Microbiome Disturbances and Autism Spectrum Disorders. *Drug Metab Dispos*. 2015 Oct;43(10):1557-71. doi: 10.1124/dmd.115.063826. Epub 2015 Apr 7.
- Strati F1, Cavalieri D, Albanese D, De Felice C, Donati C, Hayek J, Jousson O, Leoncini S, Renzi D, Calabrò A, De Filippo C New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome*. 2017 Feb 22;5(1):24. doi: 10.1186/s40168-017-0242-1.
- Kang DW, Adams JB, Gregory AC, Borody T, Chittick L, Fasano A, Khoruts A, Geis E, Maldonado J, McDonough-Means S, Pollard EL, Roux S, Sadowsky MJ, Lipson KS, Sullivan MB, Caporaso JG, Krajmalnik-Brown R. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome*. 2017 Jan 23;5(1):10. doi: 10.1186/s40168-016-0225-7.
- Rosa Krajmalnik-Brown, Catherine Lozupone, Dae-Wook Kang, and James B. Adams Gut bacteria in children with autism spectrum disorders: challenges and promise of studying how a complex community influences a complex disease. *Microb Ecol Health Dis*. 2015; 26: 10.3402/mehd.v26.26914.
- Francesca Mangiola, Gianluca Ianiro, Francesco Franceschi, Stefania Fagioli, Giovanni Gasbarrini, and Antonio Gasbarrini. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 7; 22(1): 361–368.
- Paola Tognini. Gut Microbiota: A Potential Regulator of Neurodevelopment. *Front Cell Neurosci*. 2017; 11: 25.
- Charlotte Madore, Quentin Leyrolle, Chloé Lacabanne, Anouk Benmamar-Badel, Corinne Joffre, Agnes Nadjar, and Sophie Layé . Neuroinflammation in Autism: Plausible Role of Maternal Inflammation, Dietary Omega 3, and Microbiota. *Neural Plast*. 2016; 2016: 3597209.
- Xiomara Moreno, Giancarlo Santamaria, Roger Sánchez, Beatriz De la Torre, Fátima Garcés, Celsy Hernández, Clara Martínez, Ana Márquez, Karolina López. Microbiota gastrointestinal aeróbica en niños con trastorno del espectro autista. Estudio preliminar. *Gen vol.69 no.2 Caracas jul*. 2015.
- Vuong HE1, Hsiao EY. Emerging Roles for the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder. *Biol Psychiatry*. 2017 Mar 1;81(5):411-423. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.08.024. Epub 2016 Aug 26.
- Anthony J. Russo. Decreased Plasma Myeloperoxidase Associated with Probiotic Therapy in Autistic Children. *Clin Med Insights Pediatr*. 2.15; 9: 13–17. Published online 2015 Feb 3. doi: 10.4137/CMPed.S17901
- Dinan TG, Cryan JF. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017 Mar;46(1):77-89. doi: 10.1016/j.gtc.2016.09.007. Epub 2017 Jan 4.
- Persico AM, Napolioni V. Urinary p-cresol in autism spectrum disorder. *Neurotoxicol Teratol*. 2013 Mar-Apr;36:82-90. doi: 10.1016/j.ntt.2012.09.002. Epub 2012 Sep 10.
- Navarro F, Liu Y, Rhoads JM. Can probiotics benefit children with autism spectrum disorders? *World J Gastroenterol*. 2016 Dec 14;22(46):10093-10102. doi: 10.3748/wjg.v22.i46.10093.
- Ding HT, Taur Y, Walkup JT Gut Microbiota and Autism: Key Concepts and Findings. *J Autism Dev Disord*. 2017 Feb;47(2):480-489. doi: 10.1007/s10803-016-2960-9.
- Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol*. 2005 Jan;57(1):67-81.
- Rieder R, Wisniewski PJ, Alderman BL, Campbell SC. Microbes and mental health: A review. *Brain Behav Immun*.
- Finegold SM1Desulfovibrio species are potentially important in regressive autism. *Med Hypotheses*. 2011 Aug;77(2):270-4.
- Tomova A1, Husarova V2, Lakatosova S2, Bakos J2, Vlkova B3, Babinska K2, Ostatnikova D2. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiol Behav*. 2015 Jan;138:179-87.
- Erb Downward JR1, Falkowski NR, Mason KL, Muraglia R, Huffnagle GB. Modulation of post-antibiotic bacterial community reassembly and host response by *Candida albicans*. *Sci Rep*. 2013;3:2191.
- Shaw W1.Increased urinary excretion of a 3-(3-hydroxyphenyl)-3-hydroxypropionic acid (HPPA), an abnormal phenylalanine metabolite of *Clostridia* spp. in the gastrointestinal tract, in urine samples from patients with autism and schizophrenia. *Nutr Neurosci*. 2010 Jun;13(3):135-43.
- Anthony J Russo, Arthur Krigsman, Bryan Jepson, and Andy Wakefield Low serum myeloperoxidase in autistic children with gastrointestinal disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2009; 2: 85–94.
- Adams JB1, Johansen LJ, Powell LD, Quig D, Rubin RA. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism--comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol*. 2011 Mar 16;11:22.
- Qinrui Li, Ying Han, Angel Belle C. Dy, and Randi J. Hagerman. The Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders *Front Cell Neurosci*. 2017; 11: 120.
- Li Q, Zhou JM. The microbiota-gut-brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. *Neuroscience*. 2016 Jun 23;324:131-9. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.03.013. Epub 2016 Mar 8.