

Asociación en la variación de la presencia de *Escherichia coli* en la microbiota intestinal con la Enfermedad de Alzheimer

Efrain Aguirre Sandoval. Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

e-mail: efrain.aguirre0411@alumnos.udg.mx

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2000-7835>

Alexis Manuel Álvarez Franco. Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

e-mail: alexis.alvarez7652@alumnos.udg.mx

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2387-6565>

Alondra Jacqueline Ruvalcaba Mendoza.

Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

e-mail: alondra.ruvalcaba5596@alumnos.udg.mx

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6819-6674>

Martin Zermeño Ruiz*. Departamento de Farmacobiología, Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

e-mail: martinzermeno@academicos.udg.mx

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3631-0281>

Cite este artículo así:

APA: Aguirre-Sandoval, E. Álvarez-Franco, A. Ruvalcaba-Mendoza, A. Zermeño-Ruiz, M*. (2025). Asociación en la variación de la presencia de *Escherichia coli* en la microbiota intestinal con la Enfermedad de Alzheimer. *Quimiofilia*, 2025, 4, (2), 25-28.

MDPI y JACS: Aguirre-Sandoval, E.; Álvarez-Franco, A.; Ruvalcaba-Mendoza, A.; Zermeño-Ruiz, M*. *Quimiofilia*, 2025, 4, 2, 25-28.

DOI: <https://doi.org/10.56604/qflaSC2025422528>

Recibido: 18 de agosto 2025. Aceptado: 22 de octubre 2025. Publicado: 7 de diciembre de 2025.

www.quimiofilia.com. ISSN: 2683-2364. Registro IMPI: 2052060 QUIMIOFILIA. Reserva de derechos al uso exclusivo 2022: 04-2019-062013201300-203

Resumen

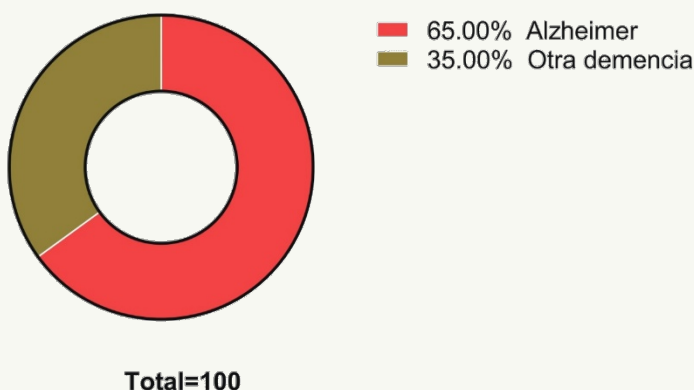
La Enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología neurodegenerativa progresiva y la principal causa de demencia a nivel mundial, caracterizada por la acumulación de proteína β -amiloide ($A\beta$) y tau hiperfosforilada que deterioran funciones cognitivas como la memoria, el lenguaje y la orientación. Su alta prevalencia, estimada en más de 60 millones de personas a nivel global y 1.3 millones en México, ha motivado la búsqueda de factores asociados a su progresión. En este contexto, la microbiota intestinal ha cobrado gran relevancia, ya que estudios recientes han demostrado que la disbiosis puede contribuir a la neuroinflamación y a la formación de depósitos amiloides. Dentro de esta alteración, ciertas bacterias como *Escherichia coli* (*E. coli*), se han relacionado directamente con la patogénesis del Alzheimer debido a su capacidad de liberar proteínas amiloides bacterianas llamadas *curli*, que presentan similitudes estructurales con la $A\beta$ humana. Estas proteínas, junto con el lipopolisacárido (LPS), activan mecanismos inflamatorios como el inflamasoma NLRP3, generando la liberación de citoquinas proinflamatorias que favorecen la neurodegeneración. Adicionalmente, la disbiosis y el incremento de *E. coli* alteran la permeabilidad intestinal, lo que facilita la translocación de estas moléculas hacia el sistema nervioso central a través del eje intestino-cerebro, exacerbando la inflamación y potenciando la progresión de la enfermedad. Estos hallazgos sugieren que *E. coli* podría desempeñar un papel relevante en la neuroinflamación y en la acumulación de proteínas amiloides, favoreciendo la progresión de la enfermedad.

Palabras clave

Enfermedad de Alzheimer; *Escherichia coli*.; microbiota intestinal; proteína β -amiloide.

Introducción

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología neurodegenerativa progresiva y la causa más común de demencia a nivel mundial. Se distingue por presentar alteraciones que afectan principalmente al lóbulo temporal, provocando el deterioro de funciones cognitivas como la memoria, dificultades en el lenguaje y desorientación o capacidad de razonamiento, entre otros síntomas. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), aproximadamente 60 millones de personas padecen EA a nivel global, con una mayor prevalencia en mujeres mayores de 65 años. En México, se estima que alrededor de 1.3 millones de personas viven con esta enfermedad, representando entre el 60 % y 70 % de los diagnósticos de demencia (ver Gráfica 1).¹



Gráfica 1. Representación gráfica sobre la presencia de Alzheimer a comparación de otros tipos de demencia en México.¹

Aunque los mecanismos que favorecen la progresión del Alzheimer no están del todo comprendidos, se ha propuesto que la microbiota intestinal desempeña un papel clave. La disbiosis puede promover inflamación periférica y cerebral, así como la formación de amiloide y deterioro cognitivo. En este proceso, bacterias como *E. coli* liberan proteínas *curli*, similares a la A β , capaces de activar el inflammasoma NLRP3, hallado en niveles elevados en pacientes con EA. Este trabajo busca profundizar en cómo *E. coli* puede contribuir a la neuroinflamación y acumulación de amiloide,

aportando bases para entender mejor la enfermedad y generar nuevas estrategias de prevención y tratamiento.²

Enfermedad de Alzheimer

La EA se caracteriza principalmente por la acumulación anormal de proteína A β , en forma de placas extracelulares y proteína *tau* hiperfosforilada en ovillos neurofibrilares, lo que genera disfunción sináptica y muerte neuronal. Entre los principales factores de riesgo destacan la edad avanzada, con mayor prevalencia en mujeres, así como mutaciones genéticas y antecedentes familiares. Es importante comprender la fisiopatología que conlleva esta enfermedad, ya que, en condiciones fisiológicas, la proteína precursora amiloide (APP) y *tau* cumplen funciones esenciales en el mantenimiento neuronal; En condiciones normales, la APP y *tau* cumplen funciones esenciales para el mantenimiento neuronal. Por otro lado, en la vía amiloidogénica (patológica) producen fragmentos que originan A β 40 y especialmente A β 42 formando las placas que alteran la comunicación neuronal y activan procesos inflamatorios. En el caso de *tau*, normalmente estabiliza los microtúbulos dentro de las neuronas, al verse alterado en esta patología, se hiperfosforila acumulándose en ovillos neurofibrilares que causan disfunción en el transporte neuronal y muerte celular.³

Aunque estos mecanismos son considerados como un enfoque principal de la patología, factores externos como la microbiota intestinal pueden modular la inflamación cerebral. En ocasiones cuando se abusa del uso de antibióticos o no se tiene una dieta equilibrada, pueden provocar un desequilibrio de la microbiota intestinal, conocido formalmente como disbiosis, esto produce una proliferación anormal de ciertas bacterias, como *E. coli*, su abundancia en la microbiota conlleva a un aumento en la producción de biopelículas y proteínas amiloides bacterianas como *curli*, que a través de un mecanismo de comunicación bidireccional que involucra al sistema nervioso e inmune conocido como eje intestino-cerebro mediado directamente y en parte por el nervio vago, permite que se generen respuestas inflamatorias en el cerebro.⁴

Proteínas amiloides bacterianas y su papel en la neuroinflamación

En términos generales, los microorganismos suelen organizarse en comunidades estructurales conocidas como biopelículas para resistir a condiciones adversas, estas estructuras se encuentran protegidas por una matriz extracelular conformada principalmente por

1. Lew, C. O.; Zhou, L.; Mazurkowski, M. A.; Doraiswamy, P. M.; Petrella, J. R. MRI-Based Deep Learning Assessment of Amyloid, Tau, and Neurodegeneration Biomarker Status across the Alzheimer Disease Spectrum. *Radiology* **2023**, *309* (1). <https://doi.org/10.1148/radiol.222441>

2. Wang, Q.; Schindler, S. E.; Chen, G.; McKay, N. S.; McCullough, A.; Flores, S.; Liu, J.; Sun, Z.; Wang, S.; Wang, W.; Hassenstab, J.; Cruchaga, C.; Perrin, R. J.; Fagan, A. M.; Morris, J. C.; Wang, Y.; Benzinger, T. L. S. Investigating White Matter Neuroinflammation in Alzheimer Disease Using Diffusion-Based Neuroinflammation Imaging. *Neurology* **2024**, *102* (4). <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000208013>

3. Gubert, C.; Kong, G.; Rennoir, T.; Hannan, A. J. Exercise, Diet and Stress as Modulators of Gut Microbiota: Implications for Neurodegenerative Diseases. *Neurobiol. Dis.* **2020**, *134*, 104621. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104621>

4. Sánchez-Tapia, M.; Mimenza-Alvarado, A.; Granados-Domínguez, L.; Flores-López, A.; López-Barradas, A.; Ortiz, V.; Pérez-Cruz, C.; Sánchez-Vidal, H.; Hernández-Acosta, J.; Ávila-Funes, J. A.; Guevara-Cruz, M.; Tovar, A. R.; Torres, N. The Gut Microbiota-Brain Axis during Aging, Mild Cognitive Impairment and Dementia: Role of Tau Protein, β -Amyloid and LPS in Serum and Curli Protein in Stool. *Nutrients* **2023**, *15* (4), 932. <https://doi.org/10.3390/nu15040932>

amiloides bacterianos. Estas son proteínas caracterizadas por poseer una estructura constituida de láminas β cruzadas, cuya función principal es su capacidad de dar estabilidad a estas estructuras y favorecer la adherencia a superficies, proporcionando así una fuerte protección contra varias agresiones ambientales y del huésped. Debido a su similitud estructural con $A\beta$, se plantea que podrían generar una respuesta inmunitaria cruzada, exacerbando la inflamación y contribuyendo al daño neuronal.⁵

En condiciones normales, las bacterias entéricas representan menos del 0.1 % de la microbiota intestinal, pero durante la disbiosis pueden aumentar notablemente. En este contexto, *E. coli* tienen la capacidad de liberar proteínas amiloides bacterianas denominadas *curli*; estructuralmente similares a la β -amiloide humana. Estas proteínas no solo forman parte de biopelículas, sino que también son reconocidas por el sistema inmune, generando anticuerpos y actuando como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) como los lipopolisacáridos (LPS), por lo que por distintos mecanismos pueden contribuir de manera sinérgica al desarrollo y progresión de la EA.⁶

Mecanismo de neuroinflamación inducido por *curli* y LPS en la Enfermedad de Alzheimer

Durante un estado de disbiosis intestinal, el aumento de *E. coli* favorece la producción de LPS y de proteínas amiloides bacterianas como *curli*. La translocación de *curli* del intestino al cerebro ocurre a través del eje intestino-cerebro, algunos estudios señalan que se lleva a cabo especialmente por el nervio vago, que conecta el tracto gastrointestinal con el cerebro. Debido a su similitud estructural a las proteínas β -amiloide humanas, *curli* es reconocido por receptores del sistema inmune innato tipo Toll 2 (TLR2), los cuales son clave para reconocer la estructura común de lámina beta compartida por *curli* y $A\beta$; una vez reconocido el patógeno se activan células gliales como la microglía y los astrocitos que producen mediadores inflamatorios, además facilitan la internalización de *curli* a través de este receptor, ya que debido a su estructura fibrilar, los amiloides son capaces de romper el endosoma, accediendo así al citosol. Una vez dentro del citosol, los amiloides activan otros sensores citosólicos, uno de los cuales es el inflamasoma NLRP3. Esta activación provoca la liberación de citoquinas proinflamatorias, tales como IL-1 β y IL-18 creando un entorno inflamatorio que exacerba la neurodegeneración crónica en la EA.⁷

Adicionalmente este desequilibrio altera la permeabilidad intestinal, permitiendo la fuga de LPS y en menor medida *curli* al torrente sanguíneo. Una vez en circulación, estos productos comprometen la barrera hematoencefálica, fenómeno que ocurre tanto durante el envejecimiento como en procesos inflamatorios crónicos, activando la microglía y potenciando la liberación de citoquinas proinflamatorias, favoreciendo la acumulación de $A\beta$ y tau, contribuyendo a la neuroinflamación en el Alzheimer. Dado que la microbiota intestinal produce tanto LPS como amiloides *curli*, es plausible considerar que la interacción sinérgica de estas moléculas podría conducir a la amplificación de la neuroinflamación y posterior neurodegeneración en la Enfermedad de Alzheimer (Figura 1).^{8,9}

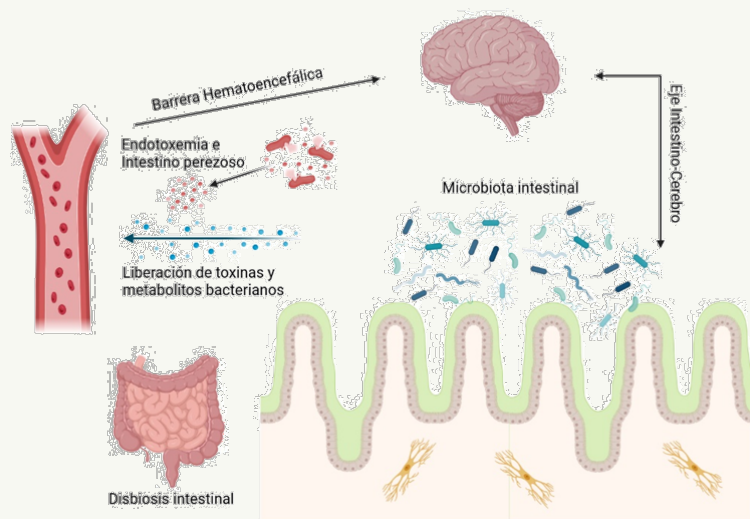


Figura 1. Eje intestino-cerebro como vía de neuroinflamación inducida por disbiosis intestinal. Basada y modificada de Tarawneh, R.⁹

Evidencias actuales e implicaciones

Diversos estudios en modelos animales muestran que el microbioma intestinal influye en el deterioro cognitivo y en la progresión del Alzheimer, favoreciendo la acumulación de $A\beta$, tau y la neuroinflamación.¹⁰ Por otro lado, se ha registrado una relación entre una mayor carga bacteriana intestinal y niveles altos de péptidos antimicrobianos contra bacterias en modelos donde se presenta una taupatía, esto sugiere la presencia de una respuesta inmune innata mejorada a la microbiota intestinal.¹¹ Datos en

5. Askarova, S.; Umbayev, B.; Masoud, A.-R.; Kaiyrykzy, A.; Safarova, Y.; Tsoy, A.; Olzhayev, F.; Kushugulova, A. The Links between the Gut Microbiome, Aging, Modern Lifestyle and Alzheimer's Disease. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **2020**, *10*, 104. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00104>
6. Makdissi, S.; Parsons, B. D.; Di Cara, F. Towards Early Detection of Neurodegenerative Diseases: A Gut Feeling. *Front. Cell Dev. Biol.* **2023**, *11*, 1087091. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1087091>
7. Giovannini, M. G.; Lana, D.; Traini, C.; Vannucchi, M. G. The Microbiota–Gut–Brain Axis and Alzheimer Disease. From Dysbiosis to Neurodegeneration: Focus on the Central Nervous System Glial Cells. *J. Clin. Med.* **2021**, *10* (11), 2358. <https://doi.org/10.3390/jcm10112358>

8. You, M.; Chen, N.; Yang, Y.; Cheng, L.; He, H.; Cai, Y.; Liu, Y.; Liu, H.; Hong, G. The Gut Microbiota–Brain Axis in Neurological Disorders. *MedComm* **2024**, *5* (8), e656. <https://doi.org/10.1002/mco2.656>
9. Tarawneh, R.; Penhos, E. The Gut Microbiome and Alzheimer's Disease: Complex and Bidirectional Interactions. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2022**, *141*, 104814. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104814>
10. Wang, Y. The Role of the Gut Microbiota and Microbial Metabolites in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* **2022**, *21* (4), 511–518. <https://doi.org/10.2174/1871527321666220417005115>
11. Rydbom, J.; Kohl, H.; Hyde, V. R.; Lohr, K. M. Altered Gut Microbial Load and Immune Activation in a *Drosophila* Model of Human Tauopathy. *Front. Neurosci.*

ratones con EA sugieren que el microbioma intestinal está enriquecido con especies proinflamatorias destacando a *E. coli*. y que la disbiosis intestinal aumenta con la edad.¹² lo que respalda un modelo de “retroalimentación directa” entre la patología y los cambios microbianos. Esta teoría se respalda por observaciones donde los cambios microbianos intestinales a menudo se observan antes de la agregación amiloide cerebral, añadiendo que los modelos que no presentan microbiota intestinal desarrollan una menor cantidad de A β que aquellos con microbiota intestinal.¹³

Estudios recientes en humanos indican que en la etapa preclínica del Alzheimer se observa un aumento de *Bacteroidetes* y disminución de *Firmicutes*, y que combinar este perfil intestinal con el estado cognitivo y los niveles plasmáticos de A β permite detectar la enfermedad con una precisión de hasta el 87 %.^{14,15}

Conclusión

La variación de *E. coli* en la microbiota intestinal puede favorecer la presencia de amiloides bacterianos como *curli*, los cuales activan el inflammasoma NLRP3 y desencadenan citoquinas proinflamatorias que potencialmente contribuyen a la neurodegeneración en la EA. El estudio de la disbiosis, junto con el papel del eje intestino-cerebro, permite identificar biomarcadores clave y abre nuevas perspectivas para desarrollar intervenciones basadas en la regulación del microbioma intestinal se requieren de más investigaciones relacionadas con este fenómeno las cuales colocan este enfoque como una estrategia innovadora contra el Alzheimer.

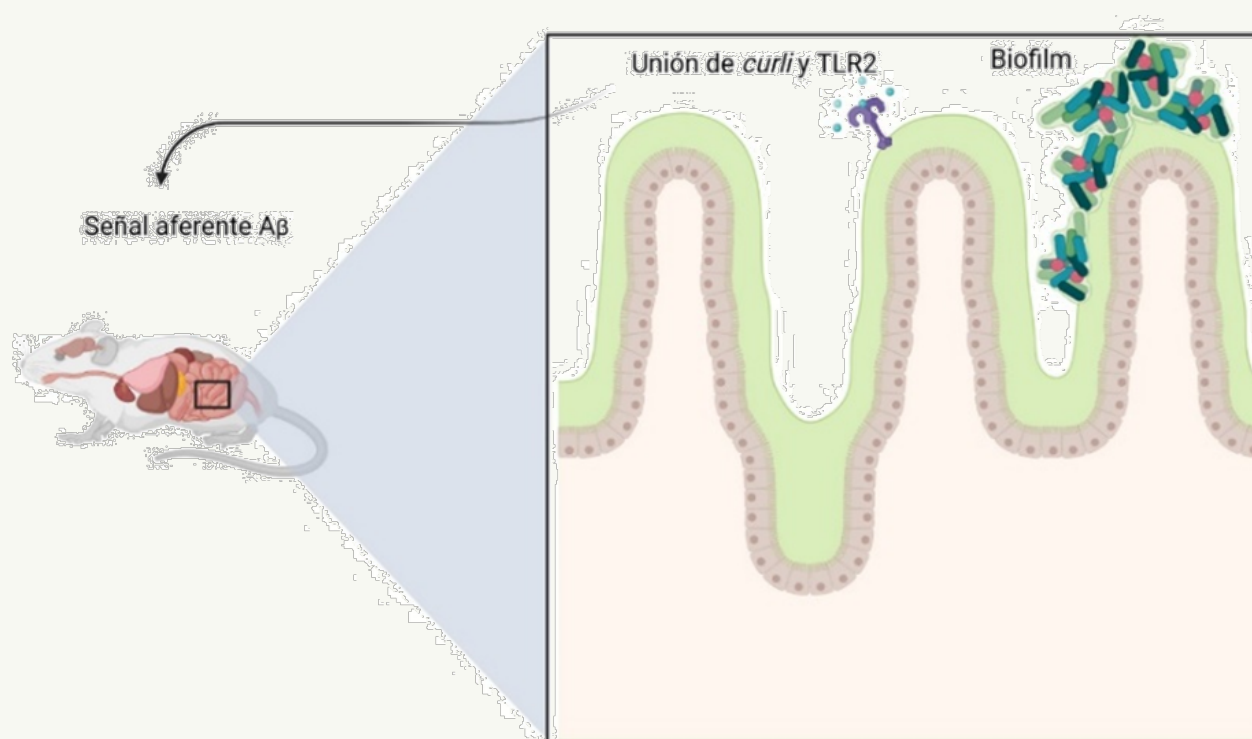


Figura 2. Eje intestino-cerebro en ratón. Basada y modificada de Sasayama, Das, T.K.¹⁵

2021, 15, 731602. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.731602>

12. Chen, Y.; Fang, L.; Chen, S.; Zhou, H.; Fan, Y.; Lin, L.; Li, J.; Xu, J.; Chen, Y.; Ma, Y.; Chen, Y. Gut Microbiome Alterations Precede Cerebral Amyloidosis and Microglial Pathology in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *BioMed Res. Int.* **2020**, 2020, 8456596. <https://doi.org/10.1155/2020/8456596>

13. Dodiya, H. B.; Frith, M.; Sidebottom, A.; Cao, Y.; Koval, J.; Chang, E.; Sisdodia, S. S. Synergistic Depletion of Gut Microbial Consortia, but Not Individual Antibiotics, Reduces Amyloidosis in APPPS1-21 Alzheimer's Transgenic Mice. *Sci. Rep.* **2020**, 10 (1), 64797. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64797-5>

14. Sheng, C.; Yang, K.; He, B.; Du, W.; Cai, Y.; Han, Y. Combination of Gut

Microbiota and Plasma Amyloid- β as a Potential Index for Identifying Preclinical Alzheimer's Disease: A Cross-Sectional Analysis from the SILCODE Study. *Alzheimers Res. Ther.* **2022**, 14 (1), 977. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-00977-x>

15. Das, T. K.; Blasco-Conesa, M. P.; Korf, J.; Honarpisheh, P.; Chapman, M. R.; Ganesh, B. P. Bacterial Amyloid Curli Associated Gut Epithelial Neuroendocrine Activation Predominantly Observed in Alzheimer's Disease Mice with Central Amyloid- β Pathology. *J. Alzheimers Dis.* **2022**, 88 (1), 191–205. DOI: 10.3233/JAD-220106