

TFM Papel de la microbiota en el sistema neuroendocrino

por Carlos Roberto OCHOA PERALTA

Fecha de entrega: 29-sep-2021 06:18p.m. (UTC+0200)

Identificador de la entrega: 1660746690

Nombre del archivo:

ESEU01.20200DXU001805M1102_111255088_1122927848_TFM_Papel_de_la_microbiota_en_el_sistema_neuroendocrino.pdf (565.45K)

Total de palabras: 12084

Total de caracteres: 71914



**Universidad
Europea**

**Papel de la Microbiota Intestinal en el Sistema
Neuroendocrino**

Alumno: Carlos Roberto Ochoa Peralta

Máster en Microbiota, Probióticos y Prebióticos

2020/2021

Universidad Europea

Tutor: Dra. Lorena Ruiz

Contenido

Resumen	3
Introducción	4
Eje intestino cerebro y su relación con la microbiota	5
Modulación del sistema nervioso por la microbiota intestinal	8
Microbiota y la permeabilidad intestinal	8
Sistema Inmune	12
Ácidos Grasos de Cadena Corta	14
Neurohormonas	16
Vías neuroanatómicas: sistema nervioso entérico, nervio vago y sistema hipotalámico-pituitaria-adrenal	19
Microbiota y sistema nervioso entérico	19
Nervio vago	20
Eje neuroendocrino-hipotalámico-pituitario-adrenal	21
Algunas patologías relacionadas con el impacto de las alteraciones de la microbiota sobre el eje intestino cerebro	23
<i>Desórdenes del Estado Anímico</i>	23
<i>Déficit de Atención-Hiperactividad y Desórdenes del Espectro Autista</i>	24
<i>Esclerosis Múltiple</i>	26
<i>Síndrome de Intestino Irritable</i>	26
<i>Obesidad</i>	27
Conclusiones y perspectivas futuras	29
Referencias	31

Resumen

La microbiota está compuesta por 100 trillones de microorganismos que conviven de manera simbiótica en nuestro organismo, y se encuentran principalmente en el tracto gastrointestinal, piel, cavidad oral y vagina. De esos hábitats, los microorganismos en el tracto gastrointestinal comprenden aproximadamente el 80% del total de la microbiota. Más del 99% de los microorganismos en el intestino son anaerobios (sobreviven en un ambiente con bajos niveles de oxígeno). La microbiota intestinal se localiza fundamentalmente en el lumen, pero también asociada a las capas mucosas. Con los avances tecnológicos en genética y biología molecular, se ha descubierto que muchas funciones del huésped son controladas y moduladas por la microbiota intestinal. La microbiota intestinal codifica muchos genes y, en su conjunto, genera más de 1000 metabolitos. Enormes progresos se han realizado en definir las vías, moléculas y actores que intervienen en la interacción bidireccional entre el sistema nervioso central, el sistema nervioso entérico, y el tracto gastrointestinal, donde la microbiota intestinal tiene un rol importante. Estudios en roedores, principalmente en modelos libre de gérmenes (axénicos), han demostrado la influencia de la microbiota en conductas emocionales, como el estrés y el estado anímico, así como su participación en los sistemas de neurotransmisión cerebrales. De una forma bidireccional, los cambios cerebrales pueden alterar la composición microbiana y esta última influir en el sistema nervioso autónomo, con un retorno al sistema nervioso central. La presente revisión tiene por objetivo describir la relación entre la microbiota y el sistema neuroendocrino, las vías descritas para explicar el diálogo entre microbiota intestinal, intestino y cerebro; las moléculas que sirven para esta comunicación. También se describirán algunos procesos patológicos estudiados, asociados al sistema neuroendocrino, que pueden estar condicionados por alteraciones

en la microbiota intestinal, así como la posibilidad de la utilidad de probióticos, prebióticos y simbióticos en la prevención y/o tratamiento de ciertas patologías neurológicas.

Introducción

De los 100 trillones de microbios que viven en nuestro organismo, un 80% habita en el tracto gastrointestinal y codifica incluso más genes que el propio huésped, por tanto, exhibe una enorme capacidad metabólica (Ley et al., 2006; Medini et al., 2008; Sonnenburg y Sonnenburg, 2014).

La distribución de la microbiota intestinal varía a lo largo del tracto gastrointestinal. En particular, la carga microbiana total es aproximadamente 10^3 - 10^7 microbios/ml en el tracto gastrointestinal superior (estómago e intestino delgado), mientras que, en el ciego y el colon, el número total de microorganismos incrementa hasta 10^{12} /ml. (Mowat y Agace, 2014). Dicha variación tiene que ver con múltiples mecanismos como pueden ser la presencia de jugos gástricos que inhiben el crecimiento bacteriano, o la de ácidos biliares derivados del hígado que restringe el sobrecrecimiento de bacterias en el intestino delgado, entre otros. Además, la microbiota intestinal se ve afectada por muchos factores endógenos y exógenos: la alimentación, la actividad inmunológica del huésped, influencias geográficas, la edad y el ejercicio, etc. (Saraswati y Sitaraman, 2015; Lambert et al., 2015). Con el desarrollo de las nuevas tecnologías de secuenciación para el análisis del genoma, y el desarrollo de varias tecnologías ómicas, en la pasada década se han hecho grandes avances en el ámbito de estudio de la microbiota intestinal (Ward et al., 1990; Flint et al., 2010). Algunos de estos avances incluyen los siguientes:

- Secuenciación masiva del ácido ribonucleico ribosomal (ARNr) 16S. El resultado de la secuenciación del gen de ARNr 16S permite establecer las relaciones filogenéticas entre los microorganismos presentes en una comunidad bacteriana,

determinar la diversidad alfa de cada comunidad (riqueza biológica de un determinado hábitat), así como la diversidad beta (variación entre comunidades o muestras). Permite, además identificar taxonómicamente los miembros presentes en la comunidad analizada, desde el nivel de filo hasta género, además de proporcionar información sobre la abundancia relativa de cada uno de los elementos presentes.

- Secuenciación metagenómica. Se refiere al estudio del material genético completo obtenido de una comunidad microbiana de un ambiente definido. A diferencia de la secuenciación del ARNr 16S que sólo secuencia un fragmento de dicho gen, la metagenómica estudia la totalidad del ADN presente y, por tanto, proporciona información sobre la composición microbiana de la comunidad, así como sobre su potencia funcional.
- Metabólica. Analiza y mide todos los metabolitos presentes en una comunidad microbiana.
- Metaproteómica. consiste en el análisis de las proteínas derivadas de las bacterias, importante indicador de la función microbiana y con un rol fundamental en los cambios fisiopatológicos del huésped.

Eje intestino cerebro y su relación con la microbiota

El eje intestino cerebro hace referencia a la comunicación bidireccional que se da entre el sistema nervioso central y el tracto gastrointestinal, vía los nervios, hormonas, sistema inmune, y otros signos moleculares (figura 1). En este eje de comunicación participan la microbiota intestinal, el sistema nervioso entérico, el sistema nervioso autónomo, el sistema neuroendocrino, el sistema neuro-inmune y el sistema nervioso central (SNC) (Felice et al., 2016). Este eje actúa como un sistema fisiológico integrado

que amalgama los signos endocrinos, inmunológicos, nutricional, neuronal aferente y eferente entre el sistema gastrointestinal y el cerebro. La microbiota del tracto gastrointestinal participa en numerosas funciones importantes en la salud humana, que van desde el desarrollo intestinal, el mantenimiento de la función e integridad de la barrera intestinal, el metabolismo o el desarrollo y la función del sistema inmunitario. Además, contribuye directa e indirectamente en las señales desde el intestino hacia el SNC a lo largo del eje intestino cerebro, por lo que también participa en muchas funciones a nivel del SNC. Los efectos de la microbiota intestinal sobre la fisiología cerebral incluyen la génesis de conexiones sinápticas, la regulación de neurotransmisores y factores neurotróficos tales como el factor neurotrófico derivado del cerebro y el factor de crecimiento nervioso A-1 (Diaz Heijtz et al., 2011). Los mecanismos precisos por los que la microbiota intestinal impacta en las funciones cerebrales y conductuales son hasta ahora desconocidos, probablemente por la variación y complejidad de los mecanismos implicados.

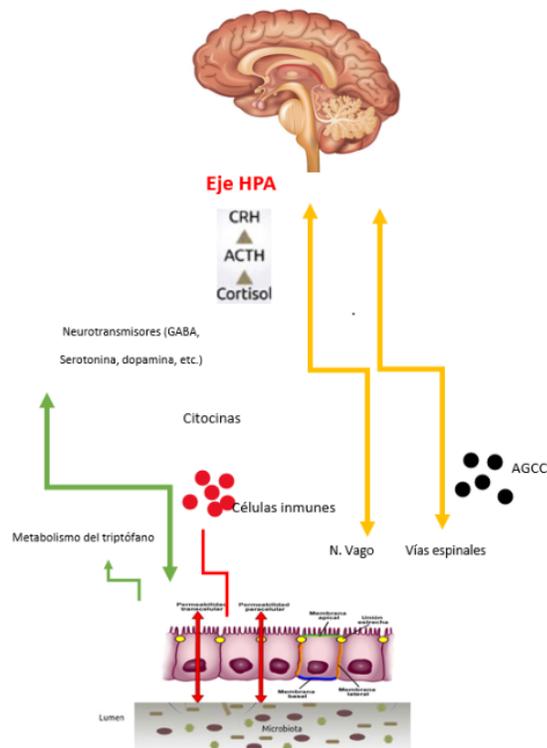
Sabemos que la microbiota intestinal influye en numerosos aspectos del metabolismo del huésped a través de la producción de precursores metabólicos de hormonas y neurotransmisores, pero en algunos casos, también puede producir directamente los metabolitos activos. Además, las bacterias influyen en el estado inmunitario del huésped, alterando la subsecuente interacción del sistema inmunitario con el sistema nervioso. Por otra parte, el sistema nervioso entérico está directamente conectado al SNC por medio del nervio vago, que facilita una comunicación neuroquímica directa entre las señales que media la microbiota intestinal a nivel entérico y que se propagan al cerebro (Forsythe et al., 2014).

Varios estudios en ratones libres de gérmenes o axénicos han mostrado la relación entre la microbiota y el eje intestino-cerebro, al observar que, bajo condiciones

experimentales, dichos roedores, mostraron menos ansiedad y presentaron un incremento en la síntesis de serotonina en el tálamo, al compararlos con ratones convencionales. Cuando estos ratones axénicos se llevaron a un ambiente convencional su conducta ansiosa no se incrementó, pero la conducta ansiosa de sus crías volvió al estado de un ratón convencional, indicando que hay un período de ventana crítica para que la microbiota intestinal influya en el desarrollo de la conducta (Heijtz et al., 2011).

Figura 1

Rutas de comunicación entre la microbiota y el cerebro. Nota: AGCC, ácidos grasos de cadena corta; HPA, eje hipotálamo-hipofisis-adrenal; GABA, ácido gamma aminobutírico; CRH, corticotropina; ACTH, hormona adrenocorticotrópica, Fuente: Modificado de Dinan y Cryan, 2016.



Existen múltiples mecanismos, teóricamente posibles, de cómo microorganismos que viven en el intestino pueden influir sobre un órgano distante como el cerebro. Con la excepción de la interfaz microbio-epitelio, todos los mecanismos que proponemos implican algún grado de acceso ya sea del propio microorganismo o de sus metabolitos a las capas más profundas del intestino. Así, iniciaremos describiendo la relación entre la microbiota intestinal y la motilidad y permeabilidad intestinal, para después continuar con las potenciales vías que pueden trasladar los efectos de la microbiota intestinal al SNC y que podrían explicar la presencia de ciertas patologías asociadas a trastornos del sistema neuroendocrino.

Modulación del sistema nervioso por la microbiota intestinal

Microbiota y la permeabilidad intestinal

La barrera intestinal normal está compuesta de múltiples capas, que incluyen la microbiota intestinal, la capa mucosa externa, la capa epitelial y la lámina propia, de afuera hacia adentro. El moco, secretado por algunas células epiteliales, actúa como una barrera protectora mecánica, pero además contiene enzimas digestivas y antibacterianas, así como anticuerpos para un normal funcionamiento de esta. La barrera epitelial, además de servir en la absorción de nutrientes, también es una barrera física debido a la unión estrecha entre las células epiteliales. Las células entero-endocrinas o células L (células especializadas que producen diversas hormonas endocrinas y paracrinas) se distribuyen a través de la barrera epitelial. Esta capa epitelial junto con la lámina propia constituye el área más grande del cuerpo humano con células inmunitarias. La población de células inmunitarias en la en la capa epitelial está compuesta de linfocitos, principalmente CD 8+, mientras que, en la lámina propia, son más diversas encontrándose en ella macrófagos,

células plasmáticas, células presentadoras de antígenos, células mastoides además de linfocitos (Gill, et al., 2011).

La microbiota intestinal y sus metabolitos han mostrado evidencia de participar en la permeabilidad intestinal, la función inmunitaria, motilidad y sensibilidad intestinal, y la activación del sistema nervioso entérico (Forsythe y Bienenstock, 2010; Forsythe y Kunze, 2013; Tremaroli y Bäckhed, 2012). Estas influencias se llevan a cabo a través de diferentes mecanismos. Por ejemplo, existen evidencias sugiriendo que, en la interacción entre la microbiota y el huésped intervienen las células L, provocando la secreción de péptidos intestinales, después de activar diversos receptores G, tipo GLP-1 y GLP-2 (péptidos similar al glucagón tipo 1 y 2), y péptido YY (PYY). Dichos péptidos están involucrados en la homeostasia de glucosa, control energético, función de barrera intestinal e inflamación (Tremaroli y Bäckhed, 2012).

El epitelio intestinal permite la absorción de nutrientes y líquidos mientras actúa como una barrera eficiente contra toxinas y microorganismos. La microbiota intestinal contribuye a esa función barrera del epitelio intestinal ya que nutre la mucosa por medio de la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Estos compuestos son metabolitos bacterianos derivados de la utilización de polisacáridos presentes en la fibra no digerible, y son fundamentales para el trofismo del colonocito (la célula epitelial principal de la epitelial del colon), estimulando la regeneración celular del epitelio intestinal y la producción de moco (Burger-van Paassen et al., 2009). La microbiota intestinal está involucrada en la maduración del sistema inmunitario, al estimular el sistema inmune innato al inicio de la vida, conduciendo a la maduración del tejido linfoide relacionado al intestino; además estimula la maduración del sistema inmune adquirido local y sistémico, participa en la síntesis (ácidos grasos de cadena corta por ejemplo) y el metabolismo de

ciertos nutrientes, hormonas y vitaminas (vitamina K es una de ellas) e interviene de forma muy importante en la remoción de medicamentos y toxinas (Nell et al., 2010).

La microbiota intestinal normal es esencial en la prevención de colonización por bacterias dañinas, al competir con éstas por fuentes vitales tales como, alimentos y factores de crecimiento. A manera de ejemplo, la infección por *Clostridioides difficile*, patógeno reconocido, puede colonizar el intestino en ausencia de una microbiota normal y producir enterotoxinas que incrementan la permeabilidad intestinal alterando la unión epitelial (Hecht, et al., 1988) e incluso, sabemos, que es una indicación de transferencia fecal en casos recurrentes y de difícil manejo (Rossen et al., 2015).

Inicialmente los efectos de la microbiota intestinal sobre el cerebro solo fueron apreciados como una relación patológica al observar que ciertos virus como el de la rabia o algunas bacterias, cuando ingresaban al SNC, atravesando la barrera hematoencefálica, producían cuadros de encefalitis y meningitis, respectivamente, provocando alteraciones conductuales y hasta la muerte. En el año 2000, una inundación que ocurrió en el pueblo de Walkerton, Canadá, obligó a los habitantes a beber agua contaminada con *Escherichia coli* y *Campylobacter jejuni*, observándose, en muchos de ellos, 8 años después, cuando fueron nuevamente evaluados, cuadros clínicos de síndrome de intestino irritable, depresión y ansiedad, sin pensar, por parte de los científicos de la época, en la relación entre la microbiota intestinal y el cerebro (Straumann et al., 2010).

La disbiosis intestinal (alteración de la homeostasis de la microbiota) está íntimamente ligada a la inflamación sistémica, translocación bacteriana aumentada, y un incremento en la absorción de productos bacterianos (Foster y Neufeld, 2013; Collins y Bercik, 2013; Cryan y O'Mahony, 2011; Mayer, 2011), factores que pueden contribuir al desarrollo de procesos patológicos. Estos cambios patológicos pueden incluso provocar

desórdenes en el SNC que se han asociado a la presencia de enfermedades autoinmunes, desórdenes del desarrollo, enfermedades neurodegenerativas y alteraciones en el estado emocional.

La evidencia actual que avala el rol de la microbiota en la función normal de la barrera intestinal proviene de estudios que han mostrado como algunos tratamientos dirigidos a la modulación de la microbiota intestinal reducen la permeabilidad intestinal, en modelo desórdenes del tracto gastrointestinal. Por ejemplo, en modelos experimentales de colitis varios probióticos pueden reducir la permeabilidad intestinal por incremento de las proteínas transmembrana que son importantes para preservar la unión de las células epiteliales. También esos mismos probióticos pueden mejorar la producción de moco y por lo tanto contribuir a mantener la barrera física en el epitelio intestinal (Patel, et al., 2012).

La alteración de la función de barrera intestinal con incremento de la permeabilidad intestinal puede conducir a una translocación de bacterias o de productos metabólicos bacterianos tales como los polisacáridos o neuropéptidos activos de síntesis bacterianas, con la probabilidad de alterar la actividad del sistema nervioso entérico y el SNC. Pero además, el incremento de permeabilidad del intestino y la consiguiente translocación aumentada de bacterias o productos bacterianos, provoca la estimulación del tejido linfoide mesentérico. La respuesta inmunitaria que se desencadena puede conducir a la liberación de citocinas inflamatorias y a la activación del nervio vago y las vías aferentes neuronales. Las citocinas inflamatorias y el nervio vago pueden modular la actividad del SNC y el sistema nervioso entérico a través de diversos mecanismos. (Holzer, et al., 2004). En las siguientes secciones se describirán algunos de los mecanismos que se proponen para comprender la interacción entre la microbiota intestinal y el sistema inmunitario y que pueden ejercer efectos a nivel del SNC.

Sistema Inmune

Los comensales bacterianos presentes en el tracto gastrointestinal a menudo se encuentran en sitios enriquecidos con células inmunitarias además de células epiteliales, moco, inmunoglobulina A y péptidos antimicrobianos (McGuckin et al., 2011). Estas células y componentes inmunitarios tienen un importante rol en mantener una vigilancia sobre la relación entre la microbiota y el huésped. El moco producido por las células caliciformes ofrece la primera línea de protección limitando el contacto entre la microbiota y el tejido del huésped, evitando así la translocación bacteriana (Cash et al., 2006). Por otro lado, la producción de péptidos antimicrobianos por las células intestinales epiteliales ayuda a limitar la microbiota comensal en el intestino. Por ejemplo, los péptidos de regeneración de la familia gama 3 (Reg3γ), péptidos antimicrobianos secretados por las células epiteliales de la mucosa, han mostrado capacidad para eliminar bacterias gram positivas en la mucosa regulando así la composición de la microbiota. Se ha encontrado que ratones axénicos, que por ello tienen deficiencias inmunológicas, expresan niveles disminuidos de este péptido, sugiriendo un rol potencial de la microbiota intestinal en la regulación de la inmunidad. Además, la colonización del ratón axénico con bacterias gram negativas como *Bacteroidetes thetaiotaomicron* indujo expresión de Reg3γ. A la inversa, cuando el ratón axénico fue colonizado con bacterias gram positivas, como es el caso de *Bifidobacterium longum*, la expresión de Reg3γ fue reducida (Cash et al., 2006; Hooper y Macpherson, 2010; Pamer, 2007). Estos resultados resaltan una importante interacción regulatoria entre la microbiota intestinal y el sistema inmunitario.

La inmunoglobulina A es un regulador inmune que está asociado con la compartimentalización de las bacterias intestinales. Las células dendríticas intestinales junto con las células T y B en las placas de Peyer median la producción de

inmunoglobulinas A específicas para antígenos derivados de bacterias comensales, controlando de este modo la translocación bacteriana (Macpherson y Uhr, 2004).

El sistema inmunitario no solamente está involucrado en el mantenimiento de la homeostasis entre la microbiota intestinal y el intestino, también puede actuar como un intermediario entre la microbiota intestinal y el cerebro (Bengmark, 2013). La microbiota intestinal puede mediar una respuesta inmune por liberación de ciertas moléculas, las cuales son potentes promotores del sistema inmune innato, por ejemplo lipopolisacáridos o peptidoglicanos. Cuando la integridad de la barrera mucosa intestinal está comprometida, los lipopolisacáridos producidos por las bacterias gram negativas pueden translocar desde el intestino al sistema circulatorio, dirigiendo la activación inmune periférica. Estudios clínicos y preclínicos han mostrado que la activación del sistema inmune periférico después de la administración de lipopolisacáridos puede conducir a conductas similares a las observadas en situaciones de depresión (Dantzer et al., 2008; Steer et al., 2000). Las células de la microglía (los macrófagos del sistema nervioso central) están involucradas en las enfermedades del SNC. Se ha observado que la microbiota contribuye a la homeostasis de la microglía ya que, ratones axénicos mostraron defectos en la microglía con una proporción de células con fenotipo inmaduro elevada, conduciendo a una respuesta inmune innata deficiente. Además, la erradicación temporal de la microbiota intestinal cambió severamente las propiedades de la microglía, resultando en una microglía defectuosa. Sin embargo, la recolonización con microbiota compleja restauró parcialmente los defectos en la microglía. Se considera que los AGCC, derivados del metabolismo de la microbiota, regulan la homeostasis de la microglía, ya que ratones deficientes de receptor para AGCC mostraron defectos similares a los encontrados en los animales axénicos (Lawson et al., 2013; Emy et al., 2015). Además, en estos animales la activación microglial se logró después de la administración de

lipopolisacáridos, sugiriendo que la ausencia de una microbiota condujo a una respuesta neuro inmune atenuada. Esto fue confirmado por otro estudio donde animales con disbiosis, provocada por tratamiento con antibióticos, mostraron similares alteraciones en la activación y el fenotipo microglial. Todo lo anterior indica la importancia de la microbiota en el mantenimiento de una respuesta neuro inmune apropiada.

En resumen, los patrones moleculares asociados de diferentes patógenos son la forma de presentación de la microbiota frente al sistema inmune. Uno de ellos, los lipopolisacáridos, activan las células del sistema inmune, particularmente las del sistema innato (macrófagos, neutrófilos y células dendríticas). Esta activación lleva a la producción de citocinas inflamatorias (interleucina 1A, interleucina 1B, factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 6) que atraviesan la barrera hematoencefálica. Ya en el cerebro, estas citocinas actúan sobre los receptores expresados en las neuronas y en las células de la microglía, alterando su estado de activación y función. A su vez, las citocinas son capaces de actuar sobre los receptores de diferentes nervios aferentes promoviendo alteraciones de las señales desde el tubo digestivo hasta el SNC (Sampson y Mazmanian, 2015). Del mismo modo, la microbiota también es capaz de facilitar la liberación de citocinas no inflamatorias, como pueden ser las producidas por el factor estimulante de colonias de granulocitos, que son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y de estimular la neurogenia en el cerebro, considerándose como un factor protector tras una lesión isquémica (Zhang et al., 2015).

Ácidos Grasos de Cadena Corta

La microbiota también participa en la hidrólisis de los distintos polisacáridos no digeribles que llegan a nivel intestinal. Como consecuencia de este metabolismo los microorganismos liberan AGCC, como el propionato, el butirato y el acetato que son

metabolitos dominantes producidos en el colon y el intestino delgado por fermentación microbiana (Kau et al., 2011). Estos AGCC producidos en el intestino pueden atravesar la barrera hematoencefálica y llegar al hipotálamo, donde regulan los niveles del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA), glutamato o glutamina, además de aumentar la expresión de péptidos anorexígenos. Además, los AGCC contribuyen a mantener la integridad de la barrera hematoencefálica, como sugieren trabajos en ratones axénicos y que se asocian a la reducción en la expresión de proteínas de unión (occludina y claudina 5). Todo esto supone que los AGCC representan otra vía de comunicación entre la microbiota y el SNC (Braniste et al., 2014; Frost et al., 2014).

Entre las varias funciones de los AGCC también son conocidos sus efectos sobre el metabolismo de los lípidos, glucosa y colesterol en varios tejidos (Furusawa et al., 2013; Gao et al., 2009; Fushimi et al., 2006; Den Besten et al., 2013). Acetato y propionato han mostrado reducir fuertemente la lipólisis del tejido adiposo. Esto es mediado por la acción del acetato y propionato al activar un receptor acoplado a proteína G que se activa y que desempeña un papel en la regulación de la homeostasis energética de todo el cuerpo y en la inmunidad intestinal (Hong et al., 2005; Ge et al., 2008). En estudios en humanos, una mezcla de AGCC, que incluyen acetato y propionato, reducen la lipólisis junto con los niveles de glicerol y ácidos grasos plasmáticos (Suokas et al., 1988; Sa'ad et al., 2010). Además, la administración oral de acetato y propionato redujo la glicemia en modelos de ratón hiperglucémicos y en ratas normales y se ha sugerido que esta reducción en la gluconeogénesis ocurre a través de la activación hepática de una proteína-quinasa activada por AMPc (Sakakibara et al., 2006). La importancia de esto se verá reflejada cuando hablemos de la relación de obesidad y alteraciones a nivel del SNC.

Los AGCC también controlan la liberación de hormonas de la saciedad tales como el (PYY, GLP 1, y la colecistocinina (CCK) ya que interactúan con los receptores

acoplados a proteína G (GPR 43 y GPR41) sobre las células epiteliales intestinales para modular la secreción de péptidos de la saciedad (Maslowski et al., 2009). Ratones tratados con acetato marcado con carbono 11 mostraron que, este AGCC en particular, tenía un rol directo en el control de regiones cerebrales asociada con el control del apetito, incluido el hipotálamo. El acetato media esta función por activación del acetil-coenzima A carboxilasa que conduce a cambios en el perfil de expresión del GLP 1 y el PYY que favorecen la supresión del apetito (Frost et al., 2014). Un estudio clínico mostró que la ingesta de propionato de inulina, el cual selectivamente incrementa la producción de propionato, resultó en un incremento en los niveles plasmáticos de GLP 1 y PYY, sugiriendo un importante rol del propionato en la regulación del apetito (Chambers et al., 2015). Además, el incremento de la producción de propionato en el colon redujo la señalización en los núcleo caudado y accumbens, núcleos neuronales situados en áreas subcorticales del cerebro y que participan también en fenómenos de placer y recompensa. Así, por ejemplo, sujetos con altos niveles colónicos de propionato mostraron una reducción en el apetito por comida con alta energía y comieron menos al alimentarlos al gusto (ad libitum), sugiriendo un rol crítico de los AGCC, especialmente el propionato, en la regulación de las regiones cerebrales asociadas con la recompensa basada en conductas de alimentación y por lo tanto en la comunicación intestino-cerebro (Byrne et al., 2016).

Neurohormonas

La microbiota intestinal también ha sido asociada con la síntesis de diferentes moléculas neuro activas, además de serotonina y GABA, están la melatonina, catecolaminas, acetilcolina e histamina (Byrne et al., 2016; Wall et al., 2009; Lyte, 2011).

El GABA, neurotransmisor inhibitorio, regula y participa en varias funciones del SNC, estando involucrado en la depresión y la ansiedad. Algunos integrantes de la

microbiota intestinal participan en la liberación de GABA. Esta liberación se produce gracias a las propiedades de algunas bacterias que contienen la enzima glutamato decarboxilasa y que son capaces de decarboxilar el glutamato presente en ciertos alimentos facilitando su conversión en GABA. Este neurotransmisor es fundamental en la modulación del comportamiento, y varios estudios, con la administración de probióticos con capacidad de sintetizar GABA, han demostrado aumentar la disponibilidad de este neurotransmisor, mejorando el control de la ansiedad (Foster et al., 2017; Dinan et al., 2013). Se ha demostrado, la producción de GABA, a través del metabolismo del glutamato monosódico por algunas especies de bifidobacteria y lactobacilos aislados del intestino humano. A pesar de que el GABA producido a nivel intestinal no puede cruzar la barrera hematoencefálica, el tratamiento con una cepa probiótica *Lactobacillus rhamnosus* JB-1 incrementa la expresión del receptor de GABA en el hipocampo y reduce la conducta depresivo-ansiosa en modelos de ratón, vía el nervio vago (Bravo et al., 2011).

El 90% de la serotonina es producida en el intestino y regulada por la microbiota (Hata et al, 2017), vía metabolismo de triptófano derivado de la dieta. Si bien la relación con la microbiota puede parecer dudosa ya que la serotonina generada por las células intestinales no atraviesa la barrera hematoencefálica, la microbiota actúa sobre los niveles de los precursores serotoninérgicos y del transportador de serotonina que participan en la activación y la modulación de la serotonina central (Sharon et al., 2014). Además, animales axénicos muestran niveles aumentados de triptófano (precursor de serotonina) circulante y disminución de serotonina. Cuando estos animales tienen bacterias metabolizadoras de triptófano en su intestino, los niveles circulantes de triptófano disminuyen, con un aumento de los niveles de serotonina en el hipocampo (Jenkins et al., 2016); sin embargo, el mecanismo está por definirse.

Se requieren más estudios para determinar si esos neurotransmisores (GABA y serotonina) derivados de la microbiota pueden llegar a actuar a nivel central. Sin embargo, hay evidencias que sugieren que la microbiota influye en la producción de neurotransmisores a nivel central. Como ejemplo, se ha visto que ratones axénicos tienen niveles plasmáticos incrementados de triptófano en comparación con el ratón convencional (Clarke et al., 2013; Heijtz et al., 2011). Además, la colonización microbiana del ratón axénico tras el destete resulta en la normalización de los niveles de triptófano en la sangre. Interesantemente, algunos estudios han sugerido que estos cambios en sus niveles de triptófano con la colonización podrían ser temporales porque, en otro estudio, los ratones axénicos mostraron cambios en los niveles de triptófano en el plasma, cuatro días después de la colonización microbiana aunque estos cambios no se observaron en el día 30 (Wikoff et al., 2009).

La dopamina también se ve influenciada por la microbiota intestinal ya que en modelos de ratón axénicos se ha detectado menor cantidad de dopamina, al compararlo al ratón convencional. Esto ha abierto interesantes líneas de investigación en la búsqueda de la patogenia de la enfermedad de Parkinson (Malkki, 2017), enfermedad donde la carencia de dopamina es la base fisiopatológica de ésta.

Está por definirse el mecanismo de los efectos de estos neurotransmisores derivados por acción de la microbiota intestinal, ya que la mayoría de los autores están de acuerdo que, ni el GABA ni la serotonina atraviesan la barrera hematoencefálica, siendo su acción indirecta, gracias a la acción sobre el sistema nervioso entérico (Dinan y Cryan, 2017). Sin embargo, otros autores demostraron la existencia de un transportador del GABA en la barrera hematoencefálica. Estos resultados explicarían cómo el GABA podría penetrar el SNC y cómo la microbiota podría modular la función de GABA en el cerebro (Attwell y Laughlin, 2001; Takanaga et al., 2001).

Vías neuroanatómicas: sistema nervioso entérico, nervio vago y sistema hipotalámico-pituitaria-adrenal

El intestino puede interactuar con el cerebro de forma bidireccional a través de diferentes vías neuroanatómicas en las que intervienen el sistema nervioso entérico, el sistema nervioso autónomo y el nervio vago, con un relevo a nivel de la médula espinal; como describimos a continuación.

Microbiota y sistema nervioso entérico

El sistema nervioso entérico se encarga del funcionamiento básico gastrointestinal (motilidad, secreción mucosa, flujo sanguíneo, etc. que hemos descrito previamente) y su control central se lleva a cabo gracias al nervio vago (Foster et al., 2017). Este complejo funciona gracias a un sistema de comunicación neuro humoral bidireccional conocido desde hace tiempo y cuya existencia ha sido apoyada por numerosas investigaciones. Así, existe una correlación entre las alteraciones de la microbiota intestinal y la encefalopatía hepática, la ansiedad, el autismo, o el colon irritable (Wang y Kasper, 2014). En estas enfermedades existe una disbiosis que se asocia con cambios en la motilidad y secreciones gastrointestinales y produce una hipersensibilidad visceral. En estas circunstancias también se ven alteradas las células neuroendocrinas y las del sistema inmune, modificando la liberación de neurotransmisores, lo que podría resultar en las diferentes manifestaciones psiquiátricas. A su vez existen estudios en animales expuestos a diferentes situaciones de estrés que han evidenciado variaciones en la composición de la microbiota (Yoshikawa et al., 2017). De esta manera se puede postular la comunicación bidireccional en este eje: la microbiota afecta al comportamiento humano y, a su vez, alteraciones en él se asocian con cambios en la microbiota (Bienenstock et al., 2015).

Nervio vago

El nervio vago desarrolla funciones motoras y sensitivas y realiza un recorrido largo desde su origen en el bulbo raquídeo hasta las cavidades y vísceras del tronco, atravesando la región cervical, el tórax y la cavidad abdominal.

El nervio vago funciona como el sensor de la microbiota, transfiriendo la información del intestino al SNC donde es integrada, para luego generar una respuesta apropiada o inapropiada, dependiendo de la información y las condiciones en las que se recibe (Eisenstein, 2016). El nervio vago, de una forma directa, constituye una de las principales vías para transmitir la información desde la microbiota al SNC. El estrés estimula el sistema nervioso simpático e inhibe el nervio vago (Sahar et al., 2001). El nervio vago, muestra propiedades antiinflamatorias por medio de sus vías aferentes y eferentes (las predominantes) y se ha descrito una alteración del tono vagal en el síndrome de intestino irritable (SII) y enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (Pellisseier et al., 2010 y 2014). En cuadros de SII y EEI se han observado cuadros de disbiosis, lo que aún se debate es si éstos son causa o consecuencia de la enfermedad. Es destacable que los pacientes con SII generalmente también muestran alteraciones del estado emocional, estrés, lo cual modifica la microbiota intestinal, como hemos descrito en estudio de ratones axénicos.

Se ha observado que la administración a ratones de la cepa *Lactobacillus rhamnosus* JB-1, favorece la transcripción del receptor de GABA en el SNC, lo que produce una modificación de su comportamiento. No obstante, estos resultados fueron dependientes de la integridad vagal ya que, en ratones vagotomizados, no se observaron los mismos efectos, identificando así al nervio vago como la vía principal de comunicación moduladora entre la microbiota y el cerebro (Bravo et al., 2011).

Eje neuroendocrino-hipotalámico-pituitario-adrenal

La respuesta al estrés engloba una amplia gama de cambios conductuales y fisiológicos que se desencadenan ante un estado real o percibido de riesgo. El factor liberador de corticotropina, liberado en el hipotálamo, juega el papel central en la respuesta al estrés, ya que regula el eje hipotalámico pituitario adrenal (HPA). En respuesta al estrés se inicia una cascada de eventos que culminan en la liberación de glucocorticoides desde la corteza adrenal. Como resultado de los efectos fisiológicos y conductuales de los glucocorticoides, varios mecanismos han sido involucrados en el control y activación del eje HPA y su respuesta integrada al estrés. La inhibición retrograda por los glucocorticoides es el principal regulador de la magnitud, respuesta y duración de la liberación de glucocorticoides. Además de la inhibición por los glucocorticoides, el eje HPA es regulado a nivel del hipotálamo por un diverso grupo de proyecciones aferentes provenientes del sistema límbico, cerebro medio, y núcleos del tallo cerebral.

La microbiota intestinal es un elemento importante para la correcta maduración del sistema neuroendocrino. Varios estudios han demostrado que el establecimiento de la microbiota al inicio de la vida es vital para el desarrollo postnatal de una reacción apropiada al estrés, siendo extremadamente importante para el desarrollo normal del eje HPA. El grupo de Nobuyuki en 2004 realizó un trabajo buscando si la microbiota convencional tiene efectos benéficos sobre las funciones fisiológicas del huésped, mediados por el eje HPA, en respuesta al estrés. Ellos compararon ratones libres de gérmenes, ratones colonizados con patógenos específicos y ratones convencionales, observando que los niveles de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) y corticosterona se elevaron mucho más en respuesta al estrés en el ratón axénico, que en el ratón colonizado por un germen específico. Además, los ratones axénicos también mostraron

una reducida expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro en la corteza cerebral y en el hipocampo, al compararlos con ratones colonizados con un germen específico. Esta respuesta exagerada al estrés en el ratón libre de gérmenes se revirtió parcialmente tras la colonización intestinal por una cepa de *Bifidobacterium infantis*. Es destacable además que esta mejoría solo ocurría cuando la colonización tenía lugar en los inicios de su vida, pero no cuando la colonización tenía lugar en edades posteriores. Esto sugiere que la exposición a los microorganismos en etapas tempranas del desarrollo es necesaria para desarrollar un sistema HPA que sea completamente susceptible a la regulación neuronal inhibitoria (Nobuyuki et al., 2004).

Las acciones de la microbiota también afectan al eje HPA, regulando la liberación de cortisol. En los ratones axénicos se ha observado una respuesta exacerbada en la producción de citocinas inflamatorias ante situaciones de estrés. En esta línea, existen estudios demostrando que niveles altos de *Lactobacillus rhamnosus* se correlacionan con menores niveles de cortisona, mejor control del estrés, menor depresión y liberación de citocinas inflamatorias (Bravo et al., 2011). Otros estudios demuestran que pequeñas exposiciones a estrés pueden impactar en el perfil de la microbiota, la respuesta al estrés y la activación del eje HPA (Galley et al., 2014).

Por otra parte, el estrés y el eje HPA pueden afectar la composición de la microbiota intestinal. En este sentido la separación materna por 3 horas al día durante los días 2 a 12 después del nacimiento, incrementó los niveles de ACTH y la cantidad de bacterias aerobias y anaerobias, incluyendo *E. coli*, enterococos y clostridios, cambios que fueron asociados con disminución de los niveles de IgA en comparación con los ratones que no fueron separados de su madre. Los animales expuestos a estrés en la vida adulta también incrementaron significativamente los niveles de ACTH y corticosterona, disminuyendo los niveles de bacterias aeróbicas y bifidobacterias, e

incrementando los niveles de *Bacteroides* y *E. coli*, en comparación con animales no sometidos a estrés (Barouei et al., 2012). Además, el estrés incrementa los niveles de interleucina 6 y de proteína quimiotáctica del monocito en la sangre. Los niveles de interleucina 1 se asociaron significativamente con cambios en 3 clases de bacterias cuya presencia se ve promovida en situaciones de estrés y que incluyen: *Enterococcus faecalis*, *Pseudobutyrvibrio* y *Dorea* (Bangsgaard et al., 2012).

Algunas patologías relacionadas con el impacto de las alteraciones de la microbiota sobre el eje intestino cerebro

Desórdenes del Estado Anímico

La existencia de una relación entre el ecosistema intestinal y algunos trastornos anímicos ha llevado a postular la posibilidad de utilizar microorganismos para modular el ecosistema intestinal y, con ello, la función cerebral. En esta línea surge el concepto de psicobióticos, organismos vivos que cuando son ingeridos pueden producir beneficios en la salud en pacientes con desórdenes del estado emocional a través de sus efectos sobre el SNC (Dinan et al., 2013). En un estudio con 124 voluntarios saludables con una edad media de 61 años, aquellos que consumieron una mezcla de psicobióticos específicos (*Lactobacillus helveticus* R0052 y *Bifidobacterium longum* 1714) mostraron menos signos de depresión y ansiedad. (Allen et al., 2016; Aslam et al., 2020). Estudios en animales también mostraron efectos beneficiosos del consumo de algunos probióticos (*Bifidobacterium longum* NCC3001, *Lactobacillus helveticus* R0052, *Bifidobacterium longum* R0175, *Lactobacillus rhamnosus* JB-1) en fenotipos con conducta emocional alterada, mostrando una reducción, dependiente del nervio vago, en la activación de los receptores GABA y una menor respuesta a estresores psicológicos y físicos. (Desbonnet

et al., 2008; Hsiao et al., 2013; Bravo et al, 2013; Bercik et al., 2011; Arseneault-Bréard et al., 2012).

Déficit de Atención-Hiperactividad y Desórdenes del Espectro Autista

El déficit de atención-hiperactividad es un desorden del neurodesarrollo que se caracteriza por baja atención, impulsividad e hiperactividad. La causa es considerada multifactorial, incluye una predisposición genética, cambios epigenéticos, factores perinatales, así como factores socioeconómicos y ambientales (Schab, y Trinh, 2004). Un estudio con 75 infantes aleatorizados que recibieron *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) o placebo durante los primeros 6 meses de vida y fueron seguidos hasta los 13 años, encontró que el diagnóstico de desorden de déficit de atención-hiperactividad fue significativamente más alto en el grupo placebo. Además, cuando se analizaron retrospectivamente los datos de estos niños, observándose que había una reducción en el número de especies de *Bifidobacterium* en sus heces durante sus primeros 6 meses de vida, en los niños que desarrollaron el trastorno. Se presume que una intervención probiótica perinatal redujo el riesgo para el diagnóstico de déficit de atención hiperactividad, reflejando el potencial de intervenciones pensadas en la microbiota en esta patología (Pärtty et al., 2015).

Los desórdenes del espectro autista (DEA) por su parte se caracterizan por déficit en la interacción social y la comunicación, con conductas repetitivas y estereotipadas (Finegold, 2011). Las causas y fisiopatología de la enfermedad son desconocidas. Clásicamente se ha pensado que se trata de una enfermedad neurológica, aunque existen evidencias que sugieren que el sistema gastrointestinal y la microbiota intestinal podrían estar involucradas en su sintomatología. Muchos niños con DEA presentan síntomas gastrointestinales y una microbiota intestinal alterada (White, 2003). La evidencia encontrada hace pensar que el DEA puede involucrar la inflamación cerebral

por medio de activación de la microglía. Además, cerca del 30% de los niños con este problema tienen anticuerpos contra proteínas cerebrales (Wills et al., 2009; Buie et al., 2010) y la presencia de tales anticuerpos se correlaciona fuertemente con síntomas alérgicos (Mostafa, y Al-Ayadhi, 2013). La permeabilidad intestinal incrementada, asociada a algunas situaciones de disbiosis, podría permitir a los productos bacterianos, citocinas y algunos derivados químicos, entrar a la circulación sistémica e incluso cruzar la barrera hematoencefálica (Banks, y Erickson, 2010). Es destacable además que los niños con DEA tienen niveles elevados de inmunoglobulinas (A, G y M) contra alérgenos derivados de la leche de vaca, y la ingesta de leche en esos pacientes empeora alguno de los síntomas conductuales. (De Theije et al., 2014). Estas observaciones sugieren la existencia de relaciones directas entre la respuesta inmunitaria a nivel intestinal y las manifestaciones de los DEA. De hecho, la composición de la microbiota intestinal difiere entre los niños saludables y aquellos con DEA. Entre estas diferencias destacan una alta prevalencia de bifidobacterias en controles saludables en comparación con pacientes con DEA. Al contrario, *Bacteroides vulgatus* y *Desulfovibrio ssp.* fueron más comunes en las heces de niños con DEA. Cuando los niños fueron tratados con vancomicina oral, mostraron una mejoría significativa tanto en sus síntomas gastrointestinales como en los cognitivos (Sandler et al., 2000), sugiriendo que la microbiota desempeña un papel importante como mediador de la sintomatología en estos pacientes. Aunque no es una estrategia de manejo, esta mejoría observada al alterar la microbiota intestinal con un antibiótico, hace pensar que la microbiota puede contribuir a los disturbios conductuales. A pesar de que hasta el momento actual varios estudios han caracterizado alteraciones de la microbiota en pacientes de DEA con respecto a controles sanos, las evidencias sobre la posibilidad de utilizar la microbiota como un blanco terapéutico para mejorar los síntomas de pacientes con DEA, ya sea a través de la administración de probióticos o cambios dietéticos, aún es muy escasa.

Esclerosis Múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune caracterizada por desmielinización progresiva y deterioro de la función neurológica (Hemmer et al., 2015; Mahad et al., 2015). Por resultados de investigaciones recientes se cree que la microbiota intestinal podría contribuir en la patogénesis de la enfermedad (Berer et al., 2011). Un estudio mostró que los ratones axénicos presentan una inducción retardada en modelos de encefalomiелitis autoinmune experimental (modelo animal de EM), probablemente debido a la atenuación de leucocitos Th17 y respuesta auto reactiva de las células B (Pollinger et al., 2009). En otro estudio, ratones genéticamente predispuestos al desarrollo de encefalomiелitis autoinmune espontanea, no desarrollaron la enfermedad cuando se les puso en condiciones libre de gérmenes; sin embargo, esta situación fue revertida tras su colonización con microbiota convencional de animales adultos (Berer et al., 2011). En ambas situaciones la presencia de bacterias facilita el desarrollo de la respuesta autoinmune y deberá esclarecerse las alteraciones microbianas y vías involucradas, para comprender mejor la contribución de la microbiota intestinal y las posibilidades terapéuticas.

Síndrome de Intestino Irritable.

El SII se caracteriza por dolor abdominal recurrente y cambios en la frecuencia y/o la forma de las heces, con diarrea o estreñimiento, o una mezcla de los dos anteriores. El SII frecuentemente presenta comorbilidades de orden psicológico, psicosocial, y conductual. El SII es de los diagnósticos más comunes en los desórdenes gastrointestinales funcionales que se han asociado a disbiosis de la microbiota intestinal (Ford et al., 2017). Una de las explicaciones del desarrollo de este problema es la vía de la serotonina, producida en un 90% en el tracto gastrointestinal, y cualquier cambio en la producción de serotonina presenta alteraciones en la función intestinal, con trastornos en

la secreción, vasodilatación y peristalsis así como la percepción al dolor y náusea. Se sabe que la función serotoninérgica y el metabolismo del triptófano están alterados en el SII (Clarke et al., 2009).

Resultados preliminares obtenidos en estudios clínicos basados en la modificación de la dieta y la administración de probióticos han abierto interesantes líneas de investigación, así como una nueva esperanza para estos pacientes. Así, por ejemplo, se ha observado que una dieta baja en polioles-mono-di y oligosacáridos fermentables (FODMAPs) logran mejoría en algunos casos. Asimismo, el tratamiento basado en probióticos también mostró eficacia para disminuir los síntomas gastrointestinales relacionados al estrés en estos pacientes usando una combinación de los probióticos *L. acidophilus* Rosell-52 and *B. longum* Rosell-175 (Diop et al., 2008). En la misma línea, otro estudio reportó una leve mejoría de las manifestaciones gastrointestinales y depresivas en pacientes tratados con otra cepa probiótica, *B. longum* NCC 3001 (Pinto-Sánchez et al, 2017)

Estudios aleatorizados, doble ciego, y controlado por placebo han explorado los efectos de la transferencia de microbiota fecal en pacientes con SII, encontrando diferencias en la mejoría de los síntomas entre los 3 meses y el año posterior a la transferencia de microbiota, al compararlo con placebo. Sin embargo, esta mejoría solo se observó cuando la transferencia fue vía colonoscopia, no así en cápsulas vía oral (Johnsen et al., 2008; Halkjaer et al., 2018).

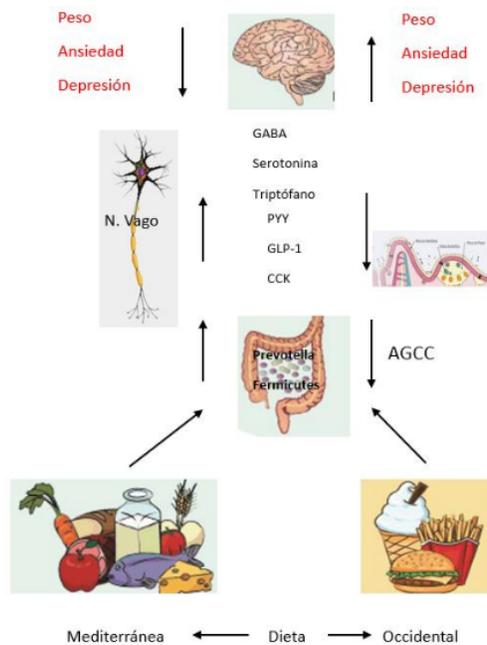
Obesidad

La obesidad se asocia con depresión y otros desórdenes neuropsiquiátricos (Severance et al., 2012). Las adipocitocinas como la leptina o la adiponectina, son péptidos producidos en el tejido adiposo con funciones autocrinas, paracrinas y endocrinas, y por tanto, juegan un papel central en la regulación de numerosos procesos

metabólicos, pudiendo incluso influir en funciones a nivel del cerebro y del intestino (Aguilar-Valles et al., 2015). Además, recientemente se ha observado que la microbiota intestinal influye en el balance energético y el peso. La producción de energía aumentada proveniente de la dieta, la regulación de la actividad biológica de los ácidos grasos, la endotoxemia de bajo grado crónica, así como la modulación de la secreción de péptidos derivados del intestino, son algunas de las rutas propuestas por las que alteraciones en la microbiota intestinal podrían relacionarse alteraciones metabólicas centrales en la obesidad (Musso et al., 2010). Véase figura 2.

Figura 2

Relación dieta-microbiota intestinal-obesidad y estado anímico. Fuente: elaboración propia con dibujos en Google.com



Por una parte, alteraciones en la microbiota intestinal pueden contribuir a la inflamación de bajo grado característica en la obesidad (Manco et al., 2010). La ingesta

aumentada de grasa se ha asociado con un incremento de los niveles séricos de lipopolisacárido en humanos normales (Amar et al., 2008). En situaciones de alteración de la barrera intestinal la exposición aumentada al lipopolisacárido bacteriano puede desencadenar una endotoxemia que puede potencialmente estimular receptores tipo toll en el adipocito o en las células beta pancreáticas, contribuyendo a la resistencia a la insulina. En estudios con ratones delgados alimentados con dieta alta en grasa para provocar endotoxemia experimental, se ha observado producción de inflamación a nivel del adipocito y resistencia a la insulina, llevándolos al desarrollo de las manifestaciones metabólicas características de la obesidad. Posteriormente la modulación de la microbiota por medio de la administración de probióticos en ratones que habían desarrollado obesidad, se asoció a una disminución de la endotoxemia inducida por lipopolisacáridos, así como a una reducción de la inflamación hepática y sistémica (Cani, Neyrinck, et al., 2007; Cani, Amar, et al, 2007).

Conclusiones y perspectivas futuras

En resumen, el eje microbiota intestinal cerebro no es más que la comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro. Esta comunicación involucra la microbiota intestinal y sus productos metabólicos, el sistema nervioso entérico, las ramas simpáticas y parasimpáticas del sistema nervioso autónomo, el sistema neuro inmune, el sistema neuroendocrino, y el sistema nervioso central. Dicha comunicación puede hacerse efectiva a través de varias rutas: la red neuronal (fundamental el nervio vago), el eje neuroendocrino-HPA, el sistema inmune intestinal, algunos neurotransmisores y reguladores neuronales sintetizados por las bacterias intestinales y la barrera entre la mucosa e intestino y la barrera hematoencefálica.

Fuerte evidencia sugiere que la microbiota intestinal tiene un rol importante en la interacción bidireccional entre el intestino y el sistema nervioso. La interacción con el SNC está mediada por regulación química y su influencia a través del sistema neuroendocrino asociándose con respuesta al estrés, ansiedad e incluso memoria. Por ello, la modulación de la microbiota intestinal, por ejemplo, mediante el uso de cepas probióticas específicas podría ser una estrategia adyuvante en desórdenes neurológicos. Algunos estudios que involucran administración oral de probióticos abren camino para seguir investigando y permiten nuevas oportunidades de intervención terapéutica. Los efectos benéficos probablemente son mediados por el efecto inmunomodulador de los probióticos y su habilidad para disminuir la translocación intestinal de algunos productos microbianos. Sin embargo, la eficacia clínica de ciertas cepas probióticas aún está por ser demostrada.

Una de las áreas de investigación más urgente en el campo es comprender las consecuencias fisiológicas de las poblaciones de microbios más alterados que se correlacionan con ciertos estados patológicos. Para muchas enfermedades neurológicas que carecen de un componente genético fuerte, se cree que los factores ambientales juegan un papel fundamental y el microbioma podría representar un factor ambiental importante que puede ser un agente etiológico de la enfermedad, provocando efectos que tienen consecuencias duraderas en el inicio y/o la propagación de la enfermedad neurológica. Sin embargo aún se desconocen en gran medida los mecanismos precisos por los que se lleva a cabo esta comunicación bidireccional intestinal-cerebro. Identificar si las alteraciones del microbioma son causa o consecuencia del desarrollo de la enfermedad neurológica es fundamental para poder diseñar estrategias efectivas para manejar o prevenir estos trastornos a través de la modulación de la microbiota intestinal..

Referencias

Aguilar-Valles, A., Inoue, W., Rummel, C., & Luheshi, G. N. (2015). Obesity, adipokines and neuroinflammation. *Neuropharmacology*, *96*, 124-134.

Allen, A. P., Hutch, W., Borre, Y. E., Kennedy, P. J., Temko, A., Boylan, G., ... & Clarke, G. (2016). *Bifidobacterium longum* 1714 as a translational psychobiotic: modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. *Translational psychiatry*, *6*(11), e939-e939.

Amar, J., Burcelin, R., Ruidavets, J. B., Cani, P. D., Fauvel, J., Alessi, M. C., ... & Ferrières, J. (2008). Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. *The American journal of clinical nutrition*, *87*(5), 1219-1223.

Arseneault-Bréard, J., Rondeau, I., Gilbert, K., Girard, S. A., Tompkins, T. A., Godbout, R., & Rousseau, G. (2012). Combination of *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175 reduces post-myocardial infarction depression symptoms and restores intestinal permeability in a rat model. *British Journal of Nutrition*, *107*(12), 1793-1799.

Aslam, H., Green, J., Jacka, F. N., Collier, F., Berk, M., Pasco, J., & Dawson, S. L. (2020). Fermented foods, the gut and mental health: a mechanistic overview with implications for depression and anxiety. *Nutritional neuroscience*, *23*(9), 659-671.

Attwell, D., & Laughlin, S. B. (2001). An energy budget for signaling in the grey matter of the brain. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *21*(10), 1133-1145.
<https://doi.org/10.1097/00004647-200110000-00001>

Bangsgaard Bendtsen, K. M., Krych, L., Sørensen, D. B., Pang, W., Nielsen, D. S., Josefsen, K., ... & Hansen, A. K. (2012). Gut microbiota composition is correlated to grid floor induced stress and behavior in the BALB/c mouse.

Banks, W. A., & Erickson, M. A. (2010). The blood–brain barrier and immune function and dysfunction. *Neurobiology of disease*, *37*(1), 26-32.

Barouei, J., Moussavi, M., & Hodgson, D. M. (2012). Effect of maternal probiotic intervention on HPA axis, immunity and gut microbiota in a rat model of irritable bowel syndrome.

Belkaid, Y., & Hand, T. W. (2014). Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*, *157*(1), 121-141.

Bengmark, S. (2013). Gut microbiota, immune development and function. *Pharmacological Research*, *69*(1), 87-113.

Bercik, P., Park, A. J., Sinclair, D., Khoshdel, A., Lu, J., Huang, X., ... & Verdu, E. F. (2011). The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut–brain communication. *Neurogastroenterology & Motility*, *23*(12), 1132-1139.

Berer, K., Mues, M., Koutouros, M., Al Rasbi, Z., Boziki, M., Johner, C., ... & Krishnamoorthy, G. (2011). Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature*, *479*(7374), 538-541.

Bezirtzoglou, E., Tsiotsias, A., & Welling, G. W. (2011). Microbiota profile in feces of breast-and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe*, *17*(6), 478-482.

Bienenstock, J., Kunze, W., & Forsythe, P. (2015). Microbiota and the gut-brain axis. *Nutrition reviews*, 73 Suppl 1, 28–31.

Braniste, V., Al-Asmakh, M., Kowal, C., Anuar, F., Abbaspour, A., Tóth, M., Korecka, A., Bakocevic, N., Ng, L. G., Kundu, P., Gulyás, B., Halldin, C., Hultenby, K., Nilsson, H., Hebert, H., Volpe, B. T., Diamond, B., & Pettersson, S. (2014). The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Science translational medicine*, 6(263), 263ra158.

Bravo, J. A., Forsythe, P., Chew, M. V., Escaravage, E., Savignac, H. M., Dinan, T. G., Bienenstock, J., & Cryan, J. F. (2011). Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(38), 16050–16055.

Bravo, J. A., Forsythe, P., Chew, M. V., Escaravage, E., Savignac, H. M., Dinan, T. G., ... & Cryan, J. F. (2011). Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(38), 16050-16055.

Burger-van Paassen, N., Vincent, A., Puiman, P. J., van der Sluis, M., Bouma, J., Boehm, G., ... & Renes, I. B. (2009). The regulation of intestinal mucin MUC2 expression by short-chain fatty acids: implications for epithelial protection. *Biochemical Journal*, 420(2), 211-219.

Byrne, C. S., Chambers, E. S., Alhabeeb, H., Chhina, N., Morrison, D. J., Preston, T., ... & Frost, G. S. (2016). Increased colonic propionate reduces anticipatory reward responses in the human striatum to high-energy foods. *The American journal of clinical nutrition*, 104(1), 5-14.

Cani, P. D., Amar, J., Iglesias, M. A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., ... & Burcelin, R. (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, *56*(7), 1761-1772.

Cani, P. D., Neyrinck, A. M., Fava, F., Knauf, C., Burcelin, R. G., Tuohy, K. M., ... & Delzenne, N. M. (2007). Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia*, *50*(11), 2374-2383.

Cash, H. L., Whitam, C. V., Behrendt, C. L., & Hooper, L. V. (2006). Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bactericidal lectin. *Science*, *313*(5790), 1126-1130.

Chambers, E. S., Viardot, A., Psichas, A., Morrison, D. J., Murphy, K. G., Zaccarelli, S. E., ... & Frost, G. (2015). Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut*, *64*(11), 1744-1754.

Charbonneau, M. R., O'Donnell, D., Blanton, L. V., Totten, S. M., Davis, J. C., Barratt, M. J., ... & Gordon, J. I. (2016). Sialylated milk oligosaccharides promote microbiota-dependent growth in models of infant undernutrition. *Cell*, *164*(5), 859-871.

Clarke, G., Fitzgerald, P., Cryan, J. F., Cassidy, E. M., Quigley, E. M., & Dinan, T. G. (2009). Tryptophan degradation in irritable bowel syndrome: evidence of indoleamine 2,3-dioxygenase activation in a male cohort. *BMC gastroenterology*, *9*(1), 1-7.

Clarke, G., Grenham, S., Scully, P., Fitzgerald, P., Moloney, R. D., Shanahan, F., ... & Cryan, J. F. (2013). The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Molecular psychiatry*, *18*(6), 666-673.

Collins, S. M., & Bercik, P. (2013). Intestinal bacteria influence brain activity in healthy humans. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, *10*(6), 326-327.

Cryan, J. F., & O'Mahony, S. M. (2011). The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterology & Motility*, *23*(3), 187-192.

Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature reviews neuroscience*, *9*(1), 46-56.

Davie, J. R. (2003). Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate. *The Journal of nutrition*, *133*(7), 2485S-2493S.

De Theije, C. G., Bavelaar, B. M., Lopes da Silva, S., Korte, S. M., Olivier, B., Garssen, J., & Kraneveld, A. D. (2014). Food allergy and food-based therapies in neurodevelopmental disorders. *Pediatric Allergy and Immunology*, *25*(3), 218-226.

Den Besten, G., Van Eunen, K., Groen, A. K., Venema, K., Reijngoud, D. J., & Bakker, B. M. (2013). The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *Journal of lipid research*, *54*(9), 2325-2340.

Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res*. 2008; *43*(2):164–174. [PubMed: 18456279]

Diaz Heijtz, R., Wang, S., Anuar, F., Qian, Y., Björkholm, B., Samuelsson, A., Hibberd, M. L., Forssberg, H., & Pettersson, S. (2011). Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*(7), 3047–3052.

Dinan, T. G., Stanton, C., & Cryan, J. F. (2013). Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biological psychiatry*, 74(10), 720–726.

Dinan, y Cryan, J. F. (2017). The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterology clinics of North America*, 46(1), 77–89.

Diop, L., Guillou, S., & Durand, H. (2008). Probiotic food supplement reduces stress-induced gastrointestinal symptoms in volunteers: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Nutrition research*, 28(1), 1-5.

Eisenstein, M. (2016). Microbiome: bacterial broadband. *Nature* 533, S104–S106. doi: 10.1038/533S104a.

Erny, D., de Angelis, A. L. H., Jaitin, D., Wieghofer, P., Staszewski, O., David, E., ... & Prinz, M. (2015). Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nature neuroscience*, 18(7), 965-977.

Felice, V. D., Quigley, E. M., Sullivan, A. M., O'Keeffe, G. W., & O'Mahony, S. M. (2016). Microbiota-gut-brain signalling in Parkinson's disease: Implications for non-motor symptoms. *Parkinsonism & related disorders*, 27, 1-8.

Finegold, S. M. (2011). State of the art; microbiology in health and disease. Intestinal bacterial flora in autism. *Anaerobe*, 17(6), 367-368.

Flint HJ, O'Toole PW, Walker AW (2010) Special issue: the human intestinal microbiota. *Microbiology* 156(Pt 11):3203–3204.

Ford AC, Lacy BE, Talley NJ (2017) Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 376

Forsythe, P., & Bienenstock, J. (2010). Immunomodulation by commensal and probiotic bacteria. *Immunological investigations*, 39(4-5), 429-448.

Forsythe, P., & Kunze, W. A. (2013). Voices from within: gut microbes and the CNS. *Cellular and molecular life sciences*, *70*(1), 55-69.

Forsythe, P., Bienenstock, J., & Kunze, W. A. (2014). Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication. *Microbial endocrinology: the microbiota-gut-brain axis in health and disease*, 115-133.

Foster, J. A., & Neufeld, K. A. M. (2013). Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in neurosciences*, *36*(5), 305-312.

Foster, J. A., Rinaman, L., & Cryan, J. F. (2017). Stress & the gut-brain axis: regulation by the microbiome. *Neurobiology of stress*, *7*, 124-136.

Foster, J., & Neufeld, K. A. (2014, June). Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. In *International Journal of Neuropsychopharmacology* (Vol. 17, pp. 27-27). 32 AVENUE OF THE AMERICAS, NEW YORK, NY 10013-2473 USA: CAMBRIDGE UNIV PRESS.

Frost, G., Sleeth, M. L., Sahuri-Arisoylu, M., Lizarbe, B., Cerdan, S., Brody, L., Anastasovska, J., Ghourab, S., Hankir, M., Zhang, S., Carling, D., Swann, J. R., Gibson, G., Viardot, A., Morrison, D., Louise Thomas, E., & Bell, J. D. (2014). The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nature communications*, *5*, 3611.

Furusawa, Y., Obata, Y., Fukuda, S., Endo, T. A., Nakato, G., Takahashi, D., ... & Ohno, H. (2013). Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*, *504*(7480), 446-450.

Fushimi, T., Suruga, K., Oshima, Y., Fukiharu, M., Tsukamoto, Y., & Goda, T. (2006). Dietary acetic acid reduces serum cholesterol and triacylglycerols in rats fed a cholesterol-rich diet. *British Journal of Nutrition*, *95*(5), 916-924.

Galley, J. D., Nelson, M. C., Yu, Z., Dowd, S. E., Walter, J., Kumar, P. S., ... Bailey, M. T. (2014). Exposure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa-associated microbiota. *BMC Microbiology*, *14*(1).

Gao, Z., Yin, J., Zhang, J., Ward, R. E., Martin, R. J., Lefevre, M., ... & Ye, J. (2009). Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes*, *58*(7), 1509-1517.

Ge, H., Li, X., Weiszmann, J., Wang, P., Baribault, H., Chen, J. L., ... & Li, Y. (2008). Activation of G protein-coupled receptor 43 in adipocytes leads to inhibition of lipolysis and suppression of plasma free fatty acids. *Endocrinology*, *149*(9), 4519-4526.

Gill, N., Wlodarska, M., & Finlay, B. B. (2011). Roadblocks in the gut: barriers to enteric infection. *Cellular microbiology*, *13*(5), 660-669.

Guaraldi, F., & Salvatori, G. (2012). Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, *2*, 94.

Halkjær, S. I., Christensen, A. H., Lo, B. Z. S., Browne, P. D., Günther, S., Hansen, L. H., & Petersen, A. M. (2018). Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut*, *67*(12), 2107-2115.

Hata, T., Asano, Y., Yoshihara, K., Kimura-Todani, T., Miyata, N., Zhang, X. T., Takakura, S., Aiba, Y., Koga, Y., & Sudo, N. (2017). Regulation of gut luminal serotonin by commensal microbiota in mice. *PLoS one*, *12*(7), e0180745.

Hecht, G., Pothoulakis, C., LaMont, J. T., & Madara, J. L. (1988). Clostridium difficile toxin A perturbs cytoskeletal structure and tight junction permeability of cultured human intestinal epithelial monolayers. *The Journal of clinical investigation*, *82*(5), 1516-1524.

Heijtz, R. D., Wang, S., Anuar, F., Qian, Y., Björkholm, B., Samuelsson, A., ... & Pettersson, S. (2011). Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(7), 3047-3052.

Hemmer, B., Kerschensteiner, M., & Korn, T. (2015). Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, *14*(4), 406-419.

Hill, D. R., & Newburg, D. S. (2015). Clinical applications of bioactive milk components. *Nutrition reviews*, *73*(7), 463-476.

Holzer, P., Danzer, M., Schicho, R., Samberger, C., Painsipp, E., & Lippe, I. T. (2004). Vagal afferent input from the acid-challenged rat stomach to the brainstem: enhancement by interleukin-1 β . *Neuroscience*, *129*(2), 439-445.

Hong, Y. H., Nishimura, Y., Hishikawa, D., Tsuzuki, H., Miyahara, H., Gotoh, C., ... & Sasaki, S. (2005). Acetate and propionate short chain fatty acids stimulate adipogenesis via GPCR43. *Endocrinology*, *146*(12), 5092-5099.

Hooper, L. V., & Macpherson, A. J. (2010). Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nature Reviews Immunology*, *10*(3), 159-169.

Houghteling, P. D., & Walker, W. A. (2015). Why is initial bacterial colonization of the intestine important to the infant's and child's health? *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, *60*(3), 294.

Hsiao, E. Y., McBride, S. W., Hsien, S., Sharon, G., Hyde, E. R., McCue, T., ... & Mazmanian, S. K. (2013). Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*, *155*(7), 1451-1463.

Jenkins, T. A., Nguyen, J. C., Polglaze, K. E., & Bertrand, P. P. (2016). Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. *Nutrients*, *8*(1), 56.

Johnsen, P. H., Hilpüsch, F., Cavanagh, J. P., Leikanger, I. S., Kolstad, C., Valle, P. C., & Goll, R. (2018). Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *The lancet Gastroenterology & hepatology*, *3*(1), 17-24.

Kau, A. L., Ahern, P. P., Griffin, N. W., Goodman, A. L., & Gordon, J. I. (2011). Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*, *474*(7351), 327-336.

Kerperien, J., Schouten, B., Boehm, G., Willemsen, L. E., Garssen, J., Knippels, L. M., & van't Land, B. (2012). Development of the immune system-early nutrition and consequences for later life. *Recent Advances in Immunology to Target Cancer, Inflammation and Infections*, 315-334.

Lambert JE, Myslicki JP, Bomhof MR, Belke DD, Shearer J, Reimer RA (2015) Exercise training modifies gut microbiota in normal and diabetic mice. *Appl Physiol Nutr Metab* *40* (7):749–752.

Lawson, M. A., Parrott, J. M., McCusker, R. H., Dantzer, R., Kelley, K. W., & O'Connor, J. C. (2013). Intracerebroventricular administration of lipopolysaccharide induces indoleamine-2, 3-dioxygenase-dependent depression-like behaviors. *Journal of neuroinflammation*, *10*(1), 1-9.

Le Huërou-Luron, I., Blat, S., & Boudry, G. (2010). Breast-v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutrition research reviews*, 23(1), 23-36.

Ley RE, Peterson DA, Gordon JI (2006) Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 124(4):837–848.

Lyte, M. (2011). Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *Bioessays*, 33(8), 574-581.

Macpherson, A. J., & Uhr, T. (2004). Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science*, 303(5664), 1662-1665.

Mahad, D. H., Trapp, B. D., & Lassmann, H. (2015). Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 14(2), 183-193.

Malkki H. (2017). Parkinson disease: Could gut microbiota influence severity of Parkinson disease? *Nature reviews. Neurology*, 13(2), 66–67.

Manco, M., Putignani, L., & Bottazzo, G. F. (2010). Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk. *Endocrine reviews*, 31(6), 817-844.

Maslowski, K. M., Vieira, A. T., Ng, A., Kranich, J., Sierro, F., Yu, D., ... & Mackay, C. R. (2009). Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature*, 461(7268), 1282-1286.

Mayer, E. A. (2011). Gut feelings: the emerging biology of gut–brain communication. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(8), 453-466.

McGuckin, M. A., Lindén, S. K., Sutton, P., & Florin, T. H. (2011). Mucin dynamics and enteric pathogens. *Nature Reviews Microbiology*, 9(4), 265-278.

Medini D, Serruto D, Parkhill J, Relman DA, Donati C, Moxon R, Falkow S, Rappuoli R (2008) Microbiology in the post-genomic era. *Nat Rev Microbiol* 6(6):419–430.

Miller, A. H., Maletic, V., & Raison, C. L. (2009). Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological psychiatry*, 65(9), 732-741.

Mostafa, G. A., & Al-Ayadhi, L. Y. (2013). The possible relationship between allergic manifestations and elevated serum levels of brain specific auto-antibodies in autistic children. *Journal of neuroimmunology*, 261(1-2), 77-81.

Mowat AM, Agace WW (2014) Regional specialization within the intestinal immune system. *Nat Rev Immunol* 14(10):667–685.

Mugambi, M. N., Musekiwa, A., Lombard, M., Young, T., & Blaauw, R. (2012). Synbiotics, probiotics or prebiotics in infant formula for full term infants: a systematic review. *Nutrition journal*, 11(1), 1-32.

Mulak, A., & Bonaz, B. (2015). Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World journal of gastroenterology: WJG*, 21(37), 10609.

Musso, G., Gambino, R., & Cassader, M. (2010). Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded?. *Diabetes care*, 33(10), 2277-2284.

Neish, A. S., Gewirtz, A. T., Zeng, H., Young, A. N., Hobert, M. E., Karmali, V., ... & Madara, J. L. (2000). Prokaryotic regulation of epithelial responses by inhibition of I κ B- α ubiquitination. *Science*, 289(5484), 1560-1563.

Nell, S., Suerbaum, S., & Josenhans, C. (2010). The impact of the microbiota on the pathogenesis of IBD: lessons from mouse infection models. *Nature Reviews Microbiology*, 8(8), 564-577.

Nobuyuki, S., Yoichi, C., Yuji, A., Junko, S., Naomi, O., Xiao-Nian, Y., ... & Yasuhiro, K. (2004). Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*, 558(1), 263-275.

Nobuyuki, S., Yoichi, C., Yuji, A., Junko, S., Naomi, O., Xiao-Nian, Y., ... & Yasuhiro, K. (2004). Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*, 558(1), 263-275.

Pacheco, A. R., Barile, D., Underwood, M. A., & Mills, D. A. (2015). The impact of the milk glyco-biome on the neonate gut microbiota. *Annu. Rev. Anim. Biosci.*, 3(1), 419-445.

Pamer, E. G. (2007). Immune responses to commensal and environmental microbes. *Nature immunology*, 8(11), 1173-1178.

Pärty, A., Kalliomäki, M., Wacklin, P., Salminen, S., & Isolauri, E. (2015). A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: a randomized trial. *Pediatric research*, 77(6), 823-828.

Patel, R. M., Myers, L. S., Kurundkar, A. R., Maheshwari, A., Nusrat, A., & Lin, P. W. (2012). Probiotic bacteria induce maturation of intestinal claudin 3 expression and barrier function. *The American journal of pathology*, 180(2), 626-635.

Pellissier, S., Dantzer, C., Canini, F., Mathieu, N., and Bonaz, B. (2010). Psychological adjustment and autonomic disturbances in inflammatory bowel diseases

and irritable bowel syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 35, 653–662. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.10.004

Pellissier, S., Dantzer, C., Mondillon, L., Trocme, C., Gauchez, A. S., Ducros, V., et al. (2014). Relationship between vagal tone, cortisol, TNF-alpha, epinephrine and negative affects in Crohn's disease and irritable bowel syndrome. *PLoS ONE* 9:e105328. doi: 10.1371/journal.pone.0105328

Pinto-Sanchez, M. I., Hall, G. B., Ghajar, K., Nardelli, A., Bolino, C., Lau, J. T., ... & Bercik, P. (2017). Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 153(2), 448-459.

Pöllinger, B., Krishnamoorthy, G., Berer, K., Lassmann, H., Bösl, M. R., Dunn, R., ... & Wekerle, H. (2009). Spontaneous relapsing-remitting EAE in the SJL/J mouse: MOG-reactive transgenic T cells recruit endogenous MOG-specific B cells. *Journal of Experimental Medicine*, 206(6), 1303-1316.

Rossen, N. G., MacDonald, J. K., de Vries, E. M., D'Haens, G. R., de Vos, W. M., Zoetendal, E. G., & Ponsioen, C. Y. (2015). Fecal microbiota transplantation as novel therapy in gastroenterology: a systematic review. *World journal of gastroenterology: WJG*, 21(17), 5359.

Round, J. L., & Mazmanian, S. K. (2009). The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nature reviews immunology*, 9(5), 313-323.

Sa'ad, H., Peppelenbosch, M. P., Roelofsen, H., Vonk, R. J., & Venema, K. (2010). Biological effects of propionic acid in humans; metabolism, potential applications and

underlying mechanisms. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1801(11), 1175-1183.

Sahar, T., Shalev, A. Y., and Porges, S.W. (2001). Vagal modulation of responses to mental challenge in posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry* 49, 637–643. doi: 10.1016/S0006-3223(00)01045-3

Sakakibara, S., Yamauchi, T., Oshima, Y., Tsukamoto, Y., & Kadowaki, T. (2006). Acetic acid activates hepatic AMPK and reduces hyperglycemia in diabetic KK-A (y) mice. *Biochemical and biophysical research communications*, 344(2), 597-604.

Sampson, T. R., & Mazmanian, S. K. (2015). Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell host & microbe*, 17(5), 565–576.

Sandler, R. H., Finegold, S. M., Bolte, E. R., Buchanan, C. P., Maxwell, A. P., Väisänen, M. L., ... & Wexler, H. M. (2000). Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *Journal of child neurology*, 15(7), 429-435.

Saraswati S, Sitaraman R (2015) Aging and the human gut microbiota-from correlation to causality. *Front Microbiol* 5:764.

Schab, D. W., & Trinh, N. H. T. (2004). Do artificial food colors promote hyperactivity in children with hyperactive syndromes? A meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 25(6), 423-434.

Sela, D. A., Chapman, J., Adeuya, A., Kim, J. H., Chen, F., Whitehead, T. R., ... & Mills, D. A. (2008). The genome sequence of *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* reveals adaptations for milk utilization within the infant microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(48), 18964-18969.

Sharon, G., Garg, N., Debelius, J., Knight, R., Dorrestein, P. C., & Mazmanian, S. K. (2014). Specialized metabolites from the microbiome in health and disease. *Cell metabolism*, 20(5), 719–730.

Sonnenburg ED, Sonnenburg JL (2014) Starving our microbial self: the deleterious consequences of a diet deficient in microbiota-accessible carbohydrates. *Cell Metab* 20 (5):779–786).

Srinivasjois, R., Rao, S., & Patole, S. (2013). Probiotic supplementation in preterm neonates: updated systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clinical nutrition*, 32(6), 958-965.

Steer, T., Carpenter, H., Tuohy, K., & Gibson, G. R. (2000). Perspectives on the role of the human gut microbiota and its modulation by pro-and prebiotics. *Nutrition research reviews*, 13(2), 229-254.

Stilling, R. M., Bordenstein, S. R., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2014). Friends with social benefits: host-microbe interactions as a driver of brain evolution and development?. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 4, 147.

Straumann, A., Conus, S., Grzonka, P., Kita, H., Kephart, G., Bussmann, C., ... & Simon, H. U. (2010). Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut*, 59(01), 21-30.

Suokas, A., Kupari, M., Heikkilä, J., Lindros, K., & Ylikahri, R. (1988). Acute cardiovascular and metabolic effects of acetate in men. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 12(1), 52-58.

Takanaga, H., Ohtsuki, S., Hosoya Ki, & Terasaki, T. (2001). GAT2/BGT-1 as a system responsible for the transport of gamma-aminobutyric acid at the mouse blood-brain barrier. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 21(10), 1232–1239.

Tremaroli, V., & Bäckhed, F. (2012). Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*, 489(7415), 242-249.

Tremaroli, V., & Bäckhed, F. (2012). Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*, 489(7415), 242-249.

Wall, R., Ross, R. P., Ryan, C. A., Hussey, S., Murphy, B., Fitzgerald, G. F., & Stanton, C. (2009). Role of gut microbiota in early infant development. *Clinical medicine. Pediatrics*, 3, CMPed-S2008.

Wang, Y., & Kasper, L. H. (2014). The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain, behavior, and immunity*, 38, 1-12.

Ward DM, Weller R, Bateson MM (1990) 16S rRNA sequences reveal numerous uncultured microorganisms in a natural community. *Nature* 345(6270):63–65.

White, J. F. (2003). Intestinal pathophysiology in autism. *Experimental Biology and Medicine*, 228(6), 639-649.

Wikoff, W. R., Anfora, A. T., Liu, J., Schultz, P. G., Lesley, S. A., Peters, E. C., & Siuzdak, G. (2009). Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proceedings of the national academy of sciences*, 106(10), 3698-3703.

Wills, S., Cabanlit, M., Bennett, J., Ashwood, P., Amaral, D. G., & Van de Water, J. (2009). Detection of autoantibodies to neural cells of the cerebellum in the plasma of subjects with autism spectrum disorders. *Brain, behavior, and immunity*, *23*(1), 64-74.

Yoshikawa, K., Kurihara, C., Furuhashi, H., Takajo, T., Maruta, K., Yasutake, Y., ... & Hokari, R. (2017). Psychological stress exacerbates NSAID-induced small bowel injury by inducing changes in intestinal microbiota and permeability via glucocorticoid receptor signaling. *Journal of gastroenterology*, *52*(1), 61-71.

Zhang, D., Chen, G., Manwani, D., Mortha, A., Xu, C., Faith, J. J., Burk, R. D., Kunisaki, Y., Jang, J. E., Scheiermann, C., Merad, M., & Frenette, P. S. (2015). Neutrophil ageing is regulated by the microbiome. *Nature*, *525*(7570), 528–532.