

Revisión de la literatura

El rol del eje cerebro-intestino en las enfermedades neurodegenerativas.

The role of gut-brain axis in neurodegenerative diseases.

Nicolás Yory-Montalvo^{1,a}, Myriam-Alejandra Villaraga-Galvis^{1,a}, Ana-María Vargas-Ramírez^{1,a},
Lina-Vanessa Becerra-Hernández^{2,a},

1. Estudiante de Medicina, Semillero de Innovadores en Salud ISSEM.
 2. Médica, Magister en Ciencias Biomédicas, Doctora en Ciencias Biomédicas, Profesora Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.
- a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Nicolás Yory Montalvo
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-6574-4188>
Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana, Cali (Colombia).
E-mail: yorymontalvo97@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 20 de agosto de 2022.

ACEPTADO: 14 de junio de 2023.

RESUMEN

En los últimos años se ha investigado fuertemente el papel de la microbiota del tracto digestivo y su relación con el sistema nervioso central, en el denominado eje intestino-cerebro, que establece interacciones de manera bidireccional. Los estudios científicos han proporcionado datos que contribuyen a la comprensión de este eje, que parece mantenerse a través de la vinculación vía nervio vago y a través de la vía circulatoria, por las cuales pueden liberarse y difundir neurotransmisores, hormonas, citoquinas y otros metabolitos, entre ellos toxinas. Estos sistemas de comunicación se ven determinados por la composición de la microbiota y a su vez, la composición de la misma se ve afectada por procesos centrales. Todos estos procesos incluyen al sistema inmunológico, que interactúa íntimamente con el sistema nervioso entérico y el intestino. Aunque se trata de mecanismos que no han sido totalmente dilucidados, este eje se postula como una posible base patógena para numerosos trastornos neurológicos de gran impacto, como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la epilepsia. Esta revisión recoge información sobre estudios recientes que apoyan y aportan a la descripción de la participación del eje cerebro-intestino en la aparición de estas entidades neurodegenerativas.

Palabras clave: Eje cerebro-intestino, microbiota intestinal, disbiosis, enfermedades neurodegenerativas, Parkinson, Alzheimer, epilepsia

ABSTRACT

In recent years, the role of the microbiota in the digestive tract and its relationship with the central nervous system has been heavily researched, in what is known as the gut-brain axis, establishing bidirectional interactions. Scientific studies have provided data that contribute to the understanding of this axis, which appears to be maintained through connections via the vagus nerve and through the circulatory system, through which neurotransmitters, hormones, cytokines, and other metabolites, including toxins, can be released and spread. These communication systems are influenced by the composition of the microbiota, which, in turn, is affected by central processes. All these processes involve the immune system, which intimately interacts with the enteric nervous system and the gut. Although these mechanisms have not been fully elucidated, this axis is proposed as a possible pathological basis for numerous neurological disorders of great impact, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and epilepsy. This review gathers information from recent studies that support and contribute to the description of the involvement of the brain-gut axis in the development of these neurodegenerative conditions.

Key words: Brain-gut axis, gut microbiota, dysbiosis, neurodegenerative diseases, Parkinson's, Alzheimer's, epilepsy.

Yory-Montalvo N, Villaraga Galvis MA, Vargas-Ramírez AM, Becerra-Hernández LV. El rol del eje cerebro-intestino en las enfermedades neurodegenerativas. *Salutem Scientia Spiritus* 2023; 9(2):18-29.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

La microbiota intestinal se define como un conjunto de microorganismos, en su mayoría bacterias, que conviven en relación de mutualismo con los seres humanos y habitan el tracto gastrointestinal en relación con las células que tapizan la mucosa, específicamente a nivel del intestino grueso.¹ Su composición es variable a lo largo de la vida del individuo y puede ser modificada principalmente por los hábitos alimenticios, los niveles de estrés, el consumo de xenobióticos y otros factores exógenos. Se ha descrito una microbiota común a la gran mayoría de la población que está caracterizada por una mayor cantidad de *Bacteroides spp* y *Firmicutes spp*, los cuales abarcan casi el 90% de las categorías conocidas en la microbiota intestinal.²

Se ha mencionado que la colonización de la microbiota al cuerpo humano puede iniciar antes del parto, pues las bacterias comensales del sistema digestivo de la madre logran atravesar la barrera hemato-placentaria hasta llegar al feto, donde podrán colonizar mediante la absorción que éste hace del líquido amniótico.⁵ Sin embargo, parece que la colonización más representativa se da en el momento del parto, cuando el producto del embarazo a través de sus fosas nasales adquiere la microbiota de la flora vaginal de su madre.³ Esta microbiota que coloniza al ser humano durante el parto no es estable y para que se mantenga una colonización adecuada se requiere que durante los primeros meses de vida del lactante su fuente de alimentación sea la leche materna. Adicionalmente, durante este mismo periodo, se debe realizar una exposición gradual a la microbiota del medio y se deben controlar los factores exógenos disruptores de la misma (como el uso de antibióticos o la higiene excesiva), ya que, de esa manera, la microbiota del recién nacido logrará tener una mayor diversidad, y ser más estable a lo largo de la vida del individuo, disminuyendo la predisposición a desarrollar una alteración microbiótica o disbiosis.⁴ La disbiosis se caracteriza por una pérdida del equilibrio de las especies de bacterias que nos habitan, con crecimiento de los patobiontes y disminución de los comensales.

Por otro lado, la microbiota intestinal se encuentra en relación íntima con el sistema nervioso entérico, un conglomerado neuronal que se extiende desde la porción inferior del esófago hasta el canal anal, regula procesos de motilidad y absorción a varios niveles y supera la cantidad de neuronas encontradas a nivel de la médula espinal. Este sistema entérico tiene comunicación a su vez con el sistema nervioso central a través de vías nerviosas autonómicas y de la vía sanguínea, lo que constituye el puente para el llamado eje cerebro-intestino. Estas vías mediarían el establecimiento de la neuroinflamación secundaria a disbiosis que se ha descrito en enfermedades neurodegenerativas como Parkinson, epilepsia y Alzheimer.^{7,8} Así mismo, la microbiota intestinal está en estrecha relación con los elementos inmunológicos dispuestos a nivel de estas mucosas, que constituyen primera línea de de-

fensa en nuestro organismo y la disbiosis se ha relacionado con el desarrollo de diversas enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide, diabetes mellitus tipo 1 y esclerosis múltiple.⁶

En el presente artículo se hizo la revisión de tres bases de datos indexadas (Embase, Medline, Science Direct,) a través del motor de búsqueda Pubmed, se utilizaron las guías de la declaración PRISMA, con la ayuda de las palabras clave descritas y se seleccionaron los artículos que mejor respondieron a la pregunta de investigación planteada alrededor del papel del eje cerebro-intestino en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y epilepsia. Todo esto, a la luz de la literatura publicada entre los años 2010 y 2021.

EL EJE CEREBRO-INTESTINO

Los organismos que pertenecen a la microbiota intestinal influyen sobre la fisiología humana y tienen la capacidad de metabolizar y sintetizar compuestos locales, que a su vez tienen la competencia de actuar en sitios distantes como el encéfalo, mediante la modulación de producción enzimática, hormonal y de neurotransmisores.^{1,7} La comunicación de los elementos del contexto local intestinal como la microbiota y sus productos, el sistema nervioso entérico y el sistema inmune de mucosas, con los elementos del sistema nervioso central, se da a través de una serie de canales que se conocen en su conjunto como el eje cerebro-intestino. Este eje es bidireccional y puede usar vías autonómicas, donde el nervio vago tiene una importancia vital, o puede establecerse a través de la circulación sanguínea (Figura 1). Las señales nerviosas pueden llegar a modificar la composición o microambiente de esta gran cantidad de bacterias residentes y a su vez, estas ejercen una acción importante sobre todo el sistema nervioso central, tanto en su desarrollo, plasticidad, modulación sináptica, como en el desarrollo de neuroinflamación.⁹ Estos mecanismos involucran principalmente los órganos circunventriculares, estructuras del tallo cerebral y al hipotálamo, que va a ser el encargado de integrar todas las señales y distribuirlas al resto del sistema nervioso central.¹⁰ El eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, además de influir sobre la actividad del sistema inmune y sobre la composición de la microbiota, también es modulado por estos.¹¹ La actividad de este eje se incrementa en condiciones de estrés y genera a su vez aumento de glucocorticoides en la circulación sistémica, los cuales influyen en la aparición de disbiosis.¹²

El nervio vago, de origen craneal, pertenece al sistema autónomo en su división parasimpática y cuenta con un componente motor involuntario y uno de sensibilidad visceral, que cubren el territorio de la mayor parte de las vísceras del cuerpo, hasta la flexura cólica izquierda o ángulo esplénico. Este nervio se relaciona centralmente con el núcleo motor dorsal del vago y el núcleo solitario, localizados en el bulbo raquídeo, y controla el peristaltismo, la absorción de nutrientes y el hábito intestinal, recibiendo también

información de la distensibilidad de las vísceras y recibiendo las señales directas e indirectas de la microbiota intestinal.^{1,13} Un tono vagal aumentado genera efectos antiinflamatorios mediados por la acetilcolina liberada en las sinapsis con las neuronas de los plexos nerviosos entéricos y con los macrófagos residentes del sistema inmune de mucosas, que poseen el receptor nicotínico alfa 7 homomérico ($\alpha 7nAChR$), cuya activación suprime la liberación de Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Adicionalmente, mediante la inervación al bazo, se suprime una respuesta inflamatoria excesiva y se genera la disminución de citoquinas proinflamatorias, la supresión del Factor nuclear kappa B (NF- κB) y un bloqueo de la degradación del inhibidor de este factor (IkB), favoreciendo la tolerancia, que debe primar para evitar la eliminación de las bacterias comensales y de las comidas ingeridas. En este contexto predomina el fenotipo de macrófagos tipo M2 que secretan citoquinas inmunorreguladoras tales como interleuquina 10 (IL-10) y Factor de crecimiento transformante β (TGF- β), inductores del perfil Treg, para aumentar la producción de IgA, la cual a su vez favorece la tolerancia, que es una delicada función propia del sistema inmune de mucosas.¹⁴ Por el contrario, el incremento de la actividad autonómica simpática en el microambiente intestinal microbiótico parece ser deletérea. La noradrenalina y la adrenalina, por ejemplo, tienen la capacidad de alterar la composición de la microbiota, generando disminución de *Bacteroides Spp* y aumento de *Clostridium Spp*, aumentando así los niveles de interleuquina 6 (IL-6) y la proteína quimioatráctica de monocitos 1 (MCP-1), lo cual se deriva en un estado proinflamatorio y una mayor migración de monocitos al tejido.¹⁵ Estos datos son importantes, ya que un adecuado balance funcional entre el parasimpático y el simpático, con predominio del tono vagal, podría favorecer la eubiosis y el estado de salubridad del intestino que, por el contrario, se verían afectados por todos aquellos desencadenantes de pérdida de esta relación, como los fenómenos fisiológicos asociados a estrés y activación simpática.

Entre los neurotransmisores que más relación guardan con la microbiota está la serotonina, que se ha estimado es producida en un 85% a nivel del tracto gastrointestinal, a través de la acción de la microbiota que obtiene los sustratos requeridos de la dieta y de la descomposición de metabolitos peptídicos y que, adicionalmente, modula el funcionamiento de la enzima triptófano hidroxilasa, enzima clave para la reacción.^{1,7} La unión de las bacterias comensales de la microbiota a los receptores de tipo Toll (TLR) de las células enteroendocrinas, induce la secreción de serotonina por parte de estas células, la cual activa los receptores 5-HT₃ de las fibras aferentes, alterando las concentraciones de neurotransmisores a nivel del sistema nervioso central e influyendo en la percepción, estados de ánimo, analgesia endógena, ritmos circadianos y procesos de atención. También hay evidencia de que algunas bacterias comensales pueden sintetizar y liberar neurotransmisores, como es el caso de *Clostridium sporogenes*, que cataliza la conversión de triptófano a triptamina, neuromodulador y neurotransmisor

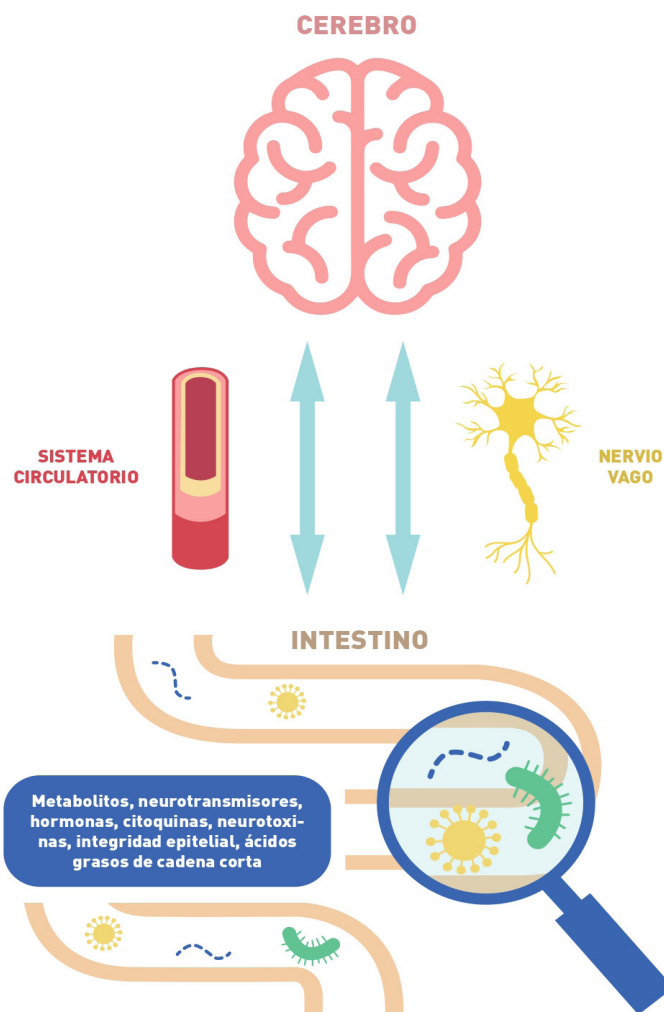


Figura 1. Representación eje cerebro-intestino.

que tiene la capacidad de favorecer la liberación de serotonina y dopamina a nivel neuronal,¹⁶ o los reportes que se han hecho sobre especies de *Streptococcus*, *Escherichia*, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*¹⁷ que median la producción de serotonina, noradrenalina, acetilcolina y GABA de forma directa.^{18,19}

Otros metabolitos de alta importancia en este contexto son los ácidos grasos de cadena corta butirato, propionato y acetato, producidos a partir de la ingesta de comidas ricas en fibra y polifenoles.²⁰ Estos ácidos grasos son transportados por los transportadores monocarboxilato por la vía circulatoria y logran pasar la barrera hematoencefálica, difundir a los ganglios adosados a la raíz dorsal de la médula espinal y difundir a las células enteroendocrinas, usando los receptores para ácidos grasos libres 3 (FFAR3), con disponibilidad así garantizada en las estructuras

nerviosas de todo el cuerpo.²¹ Se ha encontrado el butirato y propionato tienen la capacidad de afectar los comportamientos y la función neuronal, en una serie de acciones metabólicas que parecen regular la expresión génica de la tirosina hidroxilasa, enzima clave para la síntesis de noradrenalina y dopamina.²² Estos ácidos grasos también han demostrado que juegan un papel crítico en el desarrollo y maduración de las microglías, macrófagos residentes del sistema nervioso, afectando la densidad y el tamaño de sus ramificaciones, disminuyendo la síntesis enzimática y alterando la capacidad de polarización de perfil M1 a M2, entorpeciendo su función.²³ La expresión de las proteínas presentes en las uniones estrechas, zónula ocludens y claudinas en la barrera hematoencefálica y del epitelio gastrointestinal, está modulada por la cantidad disponible de ácidos grasos de cadena corta, favoreciendo en altas cantidades una menor permeabilidad intercelular, evitando la difusión y transporte de lipopolisacáridos (LPS) hacia la submucosa²⁴ y por ende evitando la generación de un proceso inflamatorio a distancia.²⁵

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Existe evidencia de múltiples mecanismos fisiopatológicos relacionados con la enfermedad de Alzheimer, a la luz de los cuales se considera una entidad compleja, multifactorial y no totalmente dilucidada, a pesar de ser la entidad neurodegenerativa más prevalente en el mundo. Las teorías más conocidas describen la agregación y depósito del péptido β -amiloide ($A\beta$) en forma de placas principalmente extracelulares y la acumulación de la proteína asociada a microtúbulos axonales Tau en forma de ovillos neurofibrilares al interior neuronal.²⁶ En la última década se ha señalado la posibilidad basada en evidencia de que los fenómenos observados en Alzheimer tengan un inicio por fuera del sistema nervioso, y se ha propuesto como punto de partida un contexto inflamatorio crónico,²⁷ de bajo grado y de inicio en el tracto gastrointestinal, asociado a disbiosis.²⁸

El microambiente del sistema nervioso central se mantiene gracias a la integridad endotelial de la barrera hematoencefálica (BHE) que funciona como una protección, para controlar el paso e intercambio de nutrientes y moléculas entre el torrente sanguíneo y la masa encefálica. Se ha encontrado que la microbiota intestinal es un potencial regulador de la permeabilidad de la BHE y que los efectos reguladores de esta misma se generan en periodos tempranos de la vida intrauterina y se propagan a lo largo de la vida del individuo.²⁹ La permeabilidad entonces va a estar directamente relacionada con las proteínas que forman las uniones estrechas y cuya expresión es modulada por la microbiota:³⁰ las claudinas (claudina-1 claudina-3, claudina 5 y claudina 12), ocludinas y las zónula ocludens (ZO 1, ZO 2, ZO 3); que permiten la adherencia adyacente entre células endoteliales y el posterior recubrimiento pericítico.³¹ A este respecto, se ha encontrado una disminución de bacterias pertenecientes al filo *Firmicutes* y *Bifidobacterium*,

y un aumento de *Bacteroidetes spp.* en la microbiota de pacientes con enfermedad de Alzheimer,³² desbalance que se ha asociado en modelos murinos con compromiso de los elementos de la BHE, aumento de la permeabilidad endotelial e incremento de niveles séricos de TNF- α .³³ Este tipo de alteraciones, permitiría el paso hacia el encéfalo de desechos neurotóxicos, patógenos microbianos y diseminación de respuesta inflamatoria que se pueden relacionar con los procesos neurodegenerativos característicos de la enfermedad.³⁴ De hecho, en pacientes con déficit cognitivo leve o enfermedad de Alzheimer en etapas tempranas se ha descrito alteración de la BHE con predominio a nivel hipocampal, de sustancia blanca subcortical y en corteza prefrontal, antes de que la atrofia sea visible en neuroimagen y previo a la consolidación clínica de la demencia.³⁵

También existe evidencia de disrupción de la BHE de forma previa al depósito de péptido $A\beta$, a la tauopatía y a la neuroinflamación, en modelos murinos con copias transgénicas de APP, PSEN1 y/o APOE4, donde se ha realizado seguimiento de la evolución temporal de la enfermedad a través de técnicas histopatológicas.^{36,37} Este contexto se vería favorecido por una reacción microglial incrementada, pues estas células tienen la capacidad de unirse a oligómeros solubles de $A\beta$ y también a fibrillas, a través de receptores de su superficie como CD36, CD14, CD47 y TLR2, TLR4, TLR6 y TLR9, favoreciendo su marcación y consecuente activación como fenotipo M1, que refuerza y exacerba la respuesta inflamatoria.²⁷ En un estudio publicado en el año 2020, donde se evaluaron adultos mayores homocigotos para el alelo APOE4, se observó que independientemente de los factores de riesgo cardiovascular, hay un incremento en la permeabilidad de la BHE principalmente en hipocampo, giro parahipocampal y otros sectores temporales mediales, evidenciado a través de cambios en resonancia magnética nuclear (RMN) y análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR). A este respecto se sabe que ApoE4 tiene la capacidad de activar metaloproteinasas de matriz como MMP-9 en el LCR, lo que se correlaciona con mayor permeabilidad de la BHE y con disfunción sináptica. Así mismo, se ha postulado que estos cambios pueden ser revertidos mediante inhibidores de metaloproteinasas, lo que los convierte en candidatos a futuros blancos terapéuticos en déficit cognitivo y enfermedad de Alzheimer.³⁸

Como vemos, la composición de la microbiota va a ser determinante en los procesos típicos y patológicos asociados al envejecimiento y, de hecho, en estudios experimentales se ha logrado secuenciar los perfiles y encontrar patrones que se repiten a lo largo de la microbiota de pacientes con déficit cognitivo y/o enfermedad de Alzheimer. Tal es el caso de un estudio multicéntrico en una población italiana, que se realizó para determinar si existía una asociación entre el depósito amiloide cerebral y el aumento de bacterias proinflamatorias. Tras la secuenciación y estudio de los perfiles taxonómicos se encontró que especies tales como *E. Coli*, *Shigella* y *Pseudomonas Aeruginosa*, se encontraban

reguladas a la alta, con una consecuente disminución de bacterias con potencial anti inflamatorio tales como *Bacteroides Fragilis* y *Eubacterium rectale*.³⁹ También se ha demostrado que la administración de antibióticos betalactámicos altera drásticamente la microbiota intestinal, y reduce hasta en dos veces la neurogénesis hipocampal, proceso parcialmente restaurado en los modelos in vitro a los que se les administraron probióticos que contenían cepas de *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus* y *Streptococcus salivarius subsp. Thermophiles*.⁴⁰ La administración crónica de esta misma mezcla probiótica, se correlaciona con una mayor expresión de las proteínas como el Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), la sinapsina y la syntaxina, relacionadas con la plasticidad sináptica. La expresión sostenida o incrementada de estas proteínas puede hacer reversión del proceso de deterioro propio de la edad y favorecer la potenciación a largo plazo, proceso crítico para la formación y almacenamiento de memorias.⁴¹

Así como el uso de probióticos tiene alto potencial terapéutico, también se ha planteado el trasplante de materia fecal como una promesa al respecto. Los estudios en modelos murinos transgénicos de enfermedad de Alzheimer han posibilitado la evaluación de los cambios que se pueden inducir a partir del mismo. En el año 2019, se realizó trasplante de microbiota fecal del fenotipo silvestre al fenotipo modificado de manera diaria por al menos 4 meses, encontrando que se atenuaba la formación de placas de A β y de ovillos neurofibrilares, se disminuía la hiperreactividad glial y se atenuaba el déficit cognitivo a partir de los 2 meses posteriores al inicio de la terapia, además revertir las anomalías colónicas que permitían aumentar la actividad macrofágica frente al fenotipo M1, y una mayor circulación monocítica, disminuyendo los niveles de la subpoblación LY6Chi a niveles similares a los del grupo control.⁴²

ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo frecuente de etiología multifactorial que se caracteriza por la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra pars compacta y otros núcleos del tallo, y por la presencia de inclusiones neuronales citoplasmáticas eosinofílicas que contienen α -sinucleína, también llamados Cuerpos de Lewy, en el sistema nervioso central, sistema autónomo, médula suprarrenal y en el sistema nervioso entérico. Con respecto a sus manifestaciones clínicas son más características las motoras (acinesia, rigidez y el temblor en reposo) pero también existen manifestaciones no motoras que son principalmente gastrointestinales (salivación anormal, disfagia, náuseas, estreñimiento y disfunción defecatoria) las cuales generalmente preceden a los síntomas motores y son producto de una desregulación gastrointestinal.⁴³ Se ha

evidenciado que la acumulación y agregación de los Cuerpos de Lewy en el intestino junto con la neurodegeneración del sistema nervioso entérico y síntomas como el estreñimiento han estado presentes hasta 20 años antes del inicio de la neurodegeneración en el sistema nervioso central.⁴⁴ Debido a esto y a que actualmente se conoce que las interacciones entre intestino y cerebro son moduladas por la microbiota intestinal y los metabolitos bacterianos a través de mecanismos inmunológicos, neuroendocrinos y neurales directos, se puede pensar que esta tenga un papel importante en la patogenia aún no totalmente clara de la enfermedad de Parkinson principalmente en el contexto de un entorno proinflamatorio intestinal. Surgen entonces diferentes hipótesis como la de Braak, que sugiere que las inclusiones citoplasmáticas de α -sinucleína comienzan en el plexo submucoso del sistema nervioso entérico y se propagan de manera caudo-rostral hacia el sistema nervioso central; o la hipótesis de doble impacto, que indica que estas inclusiones de α -sinucleína se transmiten al mesencéfalo tanto desde el bulbo olfatorio al lóbulo temporal como a través del sistema nervioso entérico por la deglución de las secreciones nasales en la saliva.⁴³

Un estudio realizado por Forsyth *et al* en 2011⁴⁵ aportó la primera evidencia de la permeabilidad intestinal anormal en sujetos con enfermedad de Parkinson, en este estudio se evaluó la permeabilidad intestinal en sujetos con diagnóstico reciente de enfermedad de Parkinson comparado con controles sanos, se tomaron biopsias intestinales de ambos grupos para evaluar a través de diferentes pruebas inmunohistoquímicas la translocación bacteriana, la nitrotirosina (estrés oxidativo), la alfa-sinucleína, se evaluaron además marcadores séricos de exposición a endotoxinas como la proteína de unión a LPS. Se encontró en el grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson una permeabilidad intestinal mayor en comparación con el grupo control, además la hiperpermeabilidad se asoció a una tinción más intensa en la mucosa para bacterias gramnegativas, nitrotirosina y alfa-sinucleína y un aumento en los niveles séricos de LPS.

En un estudio publicado en 2020 donde se determinó la composición de la microbiota intestinal de 64 pacientes con Parkinson y 51 controles sanos, se encontró en la microbiota de pacientes con Parkinson una disminución en la familia *Lachnospiraceae*, especialmente los miembros que producen ácidos grasos neuroactivos de cadena corta los cuales están relacionados con efectos antiinflamatorios y neuroprotectores, además en el análisis de los metabolitos fecales se vieron cambios en diferentes metabolitos como lípidos, vitaminas y aminoácidos que están correlacionados con la abundancia de los miembros de la familia *Lachnospiraceae* por lo que se concluye que la enfermedad de Parkinson está asociado con una desregulación intestinal que es consecuencia de una relación sinérgica entre la microbiota intestinal y metabolitos bacterianos que favorecen la alteraciones de la homeostasis.⁴⁴ En 2015, Scheperjans *et al*⁴⁶ Compararon la composición de la

microbiota intestinal en pacientes con enfermedad de Parkinson y controles sanos y, además, entre pacientes con enfermedad de Parkinson con fenotipo de inestabilidad postural y dificultad para caminar y pacientes con predominio del temblor. En la microbiota de los pacientes con la enfermedad comparada con la de los controles sanos se encontró una disminución de la familia *Prevotellaceae* la cual es una familia comensal que participa en la síntesis de mucina y la producción de ácidos grasos neuroactivos de cadena corta, por lo que una disminución en esta podría llevar a un aumento en la permeabilidad intestinal produciendo una mayor exposición a antígenos bacterianos y endotoxinas llevando a la inflamación a lo largo del eje intestino cerebro lo que desencadenaría una expresión excesiva de alfa sinucleína o hasta promover un plegamiento incorrecto de la misma. En la comparación de la microbiota entre pacientes con distintos fenotipos de enfermedad de Parkinson se encontró un aumento de la familia Enterobacteriaceae en los pacientes con inestabilidad postural y dificultad para caminar en comparación con los pacientes con predominio del temblor.⁴⁵

En el mismo año, Keshavarzian *et al* compararon la microbiota fecal de 38 pacientes con Parkinson y 34 controles y encontró una abundancia relativa de algunas bacterias de los géneros *Blautia*, *Coprococcus* y *Roseburia* en las heces de los controles la cual fue significativamente mayor que en los pacientes con EP. Estos géneros de bacterias encontradas son productoras de butirato, las cuales están relacionadas con efectos antiinflamatorios y neuroprotectores. Por otro lado, se encontró mayor abundancia de bacterias del género *Faecalibacterium* y proteobacterias del género *Ralstonia* en los pacientes con enfermedad de Parkinson las cuales son consideradas proinflamatorias. Lo anterior nos demuestra que la enfermedad de Parkinson está relacionada con una disbiosis inflamatoria que posiblemente sea el desencadenante de un plegado incorrecto inducido por inflamación de α -sinucleína llevando al desarrollo de la enfermedad.⁴⁷

En otro estudio publicado en 2016 donde se analizó la microbiota intestinal de 34 pacientes con EP y 34 controles emparejados por edad, se encontró que en la microbiota intestinal de pacientes con EP había una disminución en la abundancia de las familias bacterianas *Bacteroidetes* y *Prevotellaceae*, y una mayor abundancia de la familia Enterobacteriaceae en comparación con los controles. Además, en la cuantificación de los ácidos grasos de cadena corta fecales se encontró una disminución en la concentración de los mismos en los pacientes con enfermedad de Parkinson en comparación con los controles. Este estudio nos muestra resultados similares a estudios mencionados anteriormente en los cuales se encuentra una relación entre la EP y la disbiosis inflamatoria debido a la abundancia de microbiota intestinal proinflamatoria y la disminución de familias consideradas antiinflamatorias, además de la disminución de los ácidos grasos de cadena corta fecales la cual como se ha mencionado anteriormente podría

inducir alteraciones en el ENS.⁴⁸ Se ha visto una prevalencia alta de sobrecrecimiento bacteriano (SIBO) del intestino delgado en pacientes con enfermedad de Parkinson por lo que, en 2013, Fasano *et al* sometieron a 33 pacientes con Enfermedad de Parkinson y 30 controles a pruebas de aliento de glucosa, lactulosa y urea para detectar el mismo en el intestino delgado, una ecografía para evaluar el vaciamiento gástrico y se midieron las complicaciones motoras a través de escalas de clasificación del Parkinson (UPDRS). Se encontró que el 54% de los pacientes con Parkinson tenían SIBO, en comparación con los controles sanos en los cuales solo el 20% tenía esta condición. Los pacientes con mayor cantidad de bacterias en el intestino delgado fueron tratados con rifaximina y se evaluaron nuevamente al mes y a los 6 meses donde se encontró una mejoría en las fluctuaciones motoras sin afectar la farmacocinética del levodopa y una tasa de recaída a los 6 meses del sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado de 43%.⁴⁹

En 2017, Li *et al* analizó y comparó la microbiota intestinal de 24 pacientes con enfermedad de Parkinson y 14 controles sanos. Se vio una disminución de familias degradadores de celulosa como *Blautia*, *Faecalibacterium* y *Ruminococcus* y un aumento de patobiontes como *Escherichia*, *Shigella*, *Streptococcus*, *Proteus* y *Enterococcus* en sujetos con EP en comparación con controles sanos. Al correlacionar estos hallazgos se vio que la gravedad de la enfermedad y la duración de la EP se correlacionaron negativamente con los degradadores de celulosa y positivamente con el aumento de los mismos. Importante conocer que estos, pueden reducir potencialmente la producción de ácidos grasos de cadena corta y producir más endotoxinas y neurotoxinas; y estos cambios están potencialmente asociados con el desarrollo de patología de la EP.⁵⁰ Así mismo, en un estudio realizado por Bedarf *et al* se observó una diferencia significativa en la composición de la microbiota intestinal de 31 pacientes con EP en etapa temprana sin tratamiento previo con L-DOPA y 28 controles de la misma edad. En la microbiota de los pacientes con EP se encontró na mayor abundancia de *Verrucomicrobiaceae* y *Firmicutes* no clasificados, mientras que una menor abundancia de las familias *Prevotellaceae* y *Erysipel Otrichaceae*. Estos hallazgos relacionan la enfermedad de Parkinson con la función de barrera intestinal y la función inmune en pacientes con EP.⁵¹

En 2018, Tetz *et al*. realizaron un análisis comparativo de la microbiota intestinal de 31 pacientes con EP sin tratamiento previo y 28 controles sanos en el cual se observó una disminución de *Prevotellaceae* y *Lachnospiraceae* y una disminución de la abundancia de *Lactobacillaceae* y *Streptococcaceae* en el grupo de EP en comparación con los controles. La importancia de estos hallazgos está en que las bacterias que se encontraron disminuidas son encargadas de producir dopamina y regulan la permeabilidad intestinal, los cuales son los principales factores implicados en la patogénesis de la EP.⁵² Lin *et al* investigaron en

2018 la microbiota intestinal de 75 pacientes con EP y 45 controles de la misma edad con el objetivo de determinar si el microbioma fecal de los pacientes con EP difiere del de los sujetos de control y si la composición del microbioma intestinal se altera entre los diferentes fenotipos motores de la EP. En este estudio se observó en pacientes con EP un aumento significativo de la abundancia de cuatro familias de bacterias dentro de las cuales se destaca la familia *Bifidobacteriaceae* y una disminución de la abundancia de diecisiete familias de bacterias entre ellas la familia *Lachnospiraceae* en comparación con los controles. A pesar de que no se identificó una diferencia significativa en la composición microbiana general entre los diferentes fenotipos motores de la EP, sí se identificó asociación entre familias específicas y diferentes fenotipos motores de la EP postulando al microbioma intestinal como un biomarcador potencial de la EP.⁵³

EPILEPSIA

La epilepsia es un trastorno encefálico caracterizado por crisis periódicas e impredecibles que se generan por el disparo rítmico de grandes grupos de neuronas. Esta enfermedad tiene una prevalencia de aproximadamente 70 millones de personas a nivel mundial;⁵⁴ los pacientes con epilepsia tienen un riesgo de mortalidad tres veces mayor que la población en general; un elemento clave que explica este riesgo es la falta de control de crisis epilépticas, pues los pacientes que presentan descontrol de crisis están en riesgo de sufrir traumatismos, fracturas, quemaduras y morbilidades psicosociales, como depresión y ansiedad.⁵⁵ La mayoría de las investigaciones sugieren que las crisis se desatan en áreas pequeñas de la corteza cerebral desde donde se difunden hacia otras zonas. De esta forma, las manifestaciones clínicas son muy variadas: pueden ir desde contracciones musculares leves, hasta la pérdida de la conciencia acompañada de convulsiones incontrolables. Por las múltiples etiologías que pueden desencadenar el desarrollo de esta enfermedad en los últimos años la investigación científica se ha centrado en buscar la correlación fisiopatológica que tienen diversos trastornos metabólicos y enfermedades del SNC, ejemplo de esto es la alteración a nivel de la microbiota intestinal y sus repercusiones para el desarrollo de epilepsia.⁵⁶

En condición de alteración en la microbiota intestinal se puede favorecer al desarrollo de epilepsia. En condiciones fisiológicas la microbiota actúa sobre los niveles de los precursores serotoninérgicos y del transportador de 5-HT, que participan en la activación y la modulación de la serotonina central. Del mismo modo, el triptófano,⁵⁷ que es un precursor de la síntesis de 5-HT central, también interviene en esta interconexión indirecta. En este caso su producción se ve regulada por enzimas metabolizadas por la microbiota intestinal, y es capaz de atravesar la BHE para formar parte de la síntesis de serotonina central. Una alteración a nivel de la barrera hematoencefálica permitirá el ingreso de citoquinas proinflamatorias y otras toxinas que conlleva al desarrollo de

crisis epilépticas. Además, una reducción en la producción de neurotransmisores como GABA y serotonina en el eje intestino-cerebro puede contribuir al incremento de la actividad glutamatergica a nivel cerebral, lo cual está a favor de nuevos eventos epilépticos.⁵⁸ Por lo tanto, los agentes externos que tienen un efecto sobre la microbiota intestinal como antibióticos, probióticos, fármacos antiepilépticos y dieta cetogénica, pueden influir en las crisis epilépticas sea de manera favorable o desfavorable. La mayoría de investigaciones están a favor de que ni el GABA ni la serotonina atraviesan la BHE, sino que su acción es indirecta, gracias a la acción sobre el sistema nervioso entérico. En contra de esta única acción indirecta, se ha demostrado la existencia de un transportador de GABA en la BHE, por lo tanto, el tema no está concluido.⁵⁹

En 2019, Samaneh Bagheri *et al*, mediante el uso de probióticos en modelos animales de epilepsia. Encontraron que la administración de probióticos mixtos (*Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri* y *Bifidobacterium infantis*), en ratas avivadas con PTZ, reduce la gravedad de las convulsiones y la actividad epiléptica en comparación con los controles. La administración y los efectos de los probióticos se acompañaron de un aumento en los niveles del neurotransmisor inhibitorio GABA y una disminución de los niveles de óxido nítrico y malondialdehído, que generalmente se considera una reducción del estrés oxidativo cerebral. Este fue el primer informe pre clínico que muestra el efecto positivo de las bacterias de la microbiota en los trastornos neurológicos inducidos por las crisis.⁶⁴

En un estudio en el cual se investigaron los efectos durante 14 días de dieta cetogénica (relación grasa/proteínas de 6 a 1) en un modelo murino con epilepsia resistente a los tratamientos utilizados habitualmente. La microbiota intestinal de estos ratones, en general con una menor abundancia de bacterias desde el cuarto día de dieta, mostraba un aumento significativo de *Akkermansia muciniphila* y *Parabacteroides*, dos grupos presuntamente protectores. Se demostró que estos dos grupos bacterianos regulan las cantidades relativas de GABA y glutamato. Esta modulación se desarrolla en el colon a través de una disminución de la actividad de gamma-glutaminación de los aminoácidos esenciales que utiliza el cerebro para la síntesis de GABA y glutamato. *A. muciniphila* favorece el crecimiento de *Parabacteroides* mediante la metabolización de compuestos procedentes de la dieta cetogénica, lo que conlleva a su vez un aumento de *A. muciniphila* (de ahí la sobreabundancia de estas bacterias como consecuencia de esta dieta).⁶⁰ Esta colaboración bacteriana disminuye la gamma-glutaminación. Por lo tanto, la relación GABA/glutamato aumenta, de ahí el efecto inhibitorio predominante y como consecuencia se da la elevación del umbral epileptógeno. Lo anterior explica como microbiota intestinal media los efectos anticonvulsivos de la dieta cetogénica. Por lo tanto, simular el metabolismo del cuerpo durante el ayuno por medio de dietas cetogénicas puede

utilizarse como tratamiento no farmacológico para la epilepsia.⁶¹ En un estudio realizado en el año 2021, se demostró que la microbiota intestinal se modifica y contribuye a la aparición de crisis epilépticas en un modelo animal genético de epilepsia de ausencia. Se estudió la composición de la microbiota intestinal y la histología intestinal de ratas WAG/Rij (un modelo genético bien reconocido de epilepsia de ausencia) en comparación con ratas Wistar no epilépticas. 6 semanas después se utilizaron modelos murinos o WAG/Rij tratadas con etosuximida (ETH) como donantes de microbiota intestinal para trasplante de fecal de microbiota en ratas WAG/Rij, y se obtuvieron registros electroencefalográficos (EEG) e histopatológicos. En el análisis de la microbiota intestinal se encontraron diferencias en la diversidad de microorganismos entre ratas Wistar y WAG/Rij. El trasplante de materia fecal, disminuyó significativamente el número y la duración de las crisis y las ratas WAG/Rij se caracterizaron por alteración de las vellosidades intestinales e infiltrados inflamatorios antes de la aparición de las crisis. Finalmente, el trasplante fecal de microbiota (FMT) restauró parcialmente la morfología intestinal y modificó significativamente la microbiota intestinal y redujo concomitantemente las crisis de ausencia. Este estudio sugiere que la manipulación de la microbiota intestinal puede ser un objetivo terapéutico adecuado para el tratamiento de las crisis de ausencia.⁶²

Un estudio reciente examinó los efectos de los probióticos sobre la epilepsia en adultos. El objetivo fue evaluar, en pacientes con epilepsia farmacorresistente, el papel de los probióticos como tratamiento complementario al farmacológico, en el control de las crisis epilépticas. Se realizó un estudio prospectivo con 45 pacientes con DRE con una mezcla de probióticos con *Lactobacillus* de diversas subespecies, *Bifidobacterium lactis* y *Streptococcus salivarius* durante cuatro meses. El número de convulsiones se redujo en $\geq 50\%$, en el 28,9% de los pacientes además la calidad de vida mejoró significativamente en aquellos en los que los probióticos fueron efectivos. Los autores midieron en suero los niveles de GABA (que aumentaron durante la suplementación) y los niveles de IL-6 y CD14 (que disminuyeron durante la administración de probióticos). Estos resultados podrían ser consistentes con el efecto de GABA como neurotransmisor inhibitorio y el efecto de IL-6 como citoquina proepileptogénica.⁶³

Bagheri *et al*⁶⁴ también demostraron que los niveles cerebrales de GABA se incrementan durante la suplementación con probióticos en ratas tratadas. Algunos compuestos relacionados con estrés oxidativo, como óxido nítrico y malondialdehído, disminuyeron en animales tratados con suplementos probióticos. Tahmasebi *et al* examinaron el papel de la suplementación probiótica en las alteraciones de la plasticidad sináptica del hipocampo inducidas por la leña química en ratas. Los resultados mostraron que las ratas completamente amamantadas tratadas con la suplementación con probióticos tienen un incremento en la amplitud del hipocampo y

del potencial postsináptico excitador de campo (fEPSP), lo que sugiere que la suplementación con probióticos mejora la fuerza sináptica en el hipocampo.⁶⁵

Es claro que diversas enfermedades neurodegenerativas afectan la microbiota intestinal, este es el caso de la epilepsia, sin embargo, parece que el uso de los antibióticos de amplio espectro se ha convertido en una alternativa viable para restaurar la ecología de la microbiota intestinal, mostrando resultados beneficiosos sobre la fisiopatología.^{66,67} Diversos estudios en modelos animales han demostrado que algunos antibióticos como: cefepime, rifampicina, ceftriaxona, vancomicina, neomicina y metronidazol, pueden proteger contra las convulsiones.^{68,69} Por ejemplo, la minociclina protege contra las convulsiones focales en la estimulación corneal de 6 Hz y en los modelos de activación de la amígdala.¹⁶ Por otro lado, recientemente ha surgido un debate sobre el uso de antibióticos en epilepsia, ya que algunos antibióticos al parecer promueven crisis tanto en pacientes diagnosticados con epilepsia como en modelos animales. Se han asociado en particular los antibióticos pertenecientes al grupo de los betalactámicos tales como amoxicilina, piperacilina, imipenem principalmente, fluoroquinolonas, isoniazida, aztreonam, ceftazidima, cefotaxima y ceftriaxona, sin olvidar la neurotoxicidad inducida por cefepime.^{70,71}

Respecto a los metabolitos de la microbiota intestinal como biomarcadores de la epilepsia se sabe que existen múltiples vías de comunicación que permiten una conexión entre las moléculas pequeñas intestinales y periféricas con el cerebro, solo unos pocos estudios han tenido como objetivo caracterizar el perfil metabólico en pacientes con epilepsia^{72,73} y tienen microorganismos candidatos asociados (a nivel de especie) a fenotipos particulares. Como ejemplo, el butirato es un compuesto capaz de generar una modulación en la homeostasis del intestino y los tejidos adyacentes. Por ejemplo, el butirato puede actuar como una interfaz de señalización entre el intestino y el huésped a través del sistema nervioso autónomo y la supresión enzimática.⁷⁴

En el caso de una enfermedad como la colitis que ha sido relacionada al tener cierta susceptibilidad para el desarrollo de episodios convulsivos bien sea por la activación de la microglía y la producción de TNF- α en el hipocampo o por el impacto negativo en la eficacia del fármaco antiepiléptico. Un estudio reciente realizado por De Caro *et al* se demostró que el tratamiento con NaB (Butirato de Sodio) en un modelo de ratón PTZ, logró reducir la inflamación intestinal y por lo tanto contribuir al efecto anticonvulsivo.⁷⁵ Estos hallazgos son relevantes para el potencial farmacológico del NaB como coadyuvante en el tratamiento de afecciones neurológicas como la epilepsia, además de su contribución con modificaciones epigenéticas en diferentes fenotipos bacterianos y por lo tanto generando una modulación del curso de la enfermedad. Son pocos los estudios que han demostrado el efecto del trasplante fecal de microbiota (FMT) en humanos. En

2017 publicaron el primer reporte de caso del FMT como tratamiento efectivo para lograr la remisión de los síntomas epilépticos en una niña de 17 años con enfermedad de Crohn y epilepsia. El trasplante se realizó mediante gastroscopio, bajo anestesia y la paciente fue sometida a tres trasplantes de microbiota fecal y dos procedimientos endoscópicos con balón durante los 12 meses posteriores a su primera visita, finalmente se observó que, aunque la paciente nunca tomó ningún fármaco antiepiléptico después del FMT, tuvo más de 20 meses sin convulsiones. Estudios como este inspiran la investigación de un tratamiento novedoso para la epilepsia a través de la remodelación de la microbiota intestinal.⁷⁶

CONCLUSIONES

Cada vez hay mayor cantidad de evidencia de que existe un eje de comunicación bidireccional entre la microbiota intestinal, el sistema inmune y el sistema nervioso, por lo tanto, se ha planteado que un desequilibrio en los organismos comensales o disbiosis tiene un papel sumamente importante en el desarrollo de patologías neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la epilepsia. Los mecanismos de alteración de las barreras endoteliales a nivel intestinal y de la barrera hematoencefálica inducidos por disbiosis son un punto clave para el paso de sustancias, microorganismos o metabolitos potencialmente neurotóxicos y que pueden desencadenar procesos inflamatorios crónicos a distancia. También juega un papel importante la comunicación a través de la vía nerviosa vagal y el mantenimiento del tono adecuado de la misma.

Todos los estudios apuntan al mantenimiento de la composición de la microbiota bajo ciertos estándares que permiten la coexistencia y el mantenimiento de la salud intestinal y de las barreras endoteliales como un elemento clave en la prevención de la aparición de estas patologías en población susceptible. Así mismo, se plantean como posibles blancos terapéuticos elementos involucrados en los procesos inflamatorios, neurotóxicos, oxidativos, o directamente la modificación de la composición microbiótica a través de la administración de probióticos, antibióticos específicos o trasplante de materia fecal, con evidencia prometedora.

REFERENCIAS

- Collins S, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol*. 2012; 10(11):735-42. DOI: 10.1038/nrmicro2876.
- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C *et al*. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010; 464(7285):59-65. DOI: 10.1038/nature08821.
- Houghteling PD, Walker WA. Why Is Initial Bacterial Colonization of the Intestine Important to Infants' and Children's Health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 60(3):294-307. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000597
- Pärnänen K, Karkman A, Hultman J, Lyra C, Bengtsson-Palme J, Larsson D *et al*. Maternal gut and breast milk microbiota affect infant gut antibiotic resistance and mobile genetic elements. *Nat Commun*. 2018; 9(1):3891. DOI: 10.1038/s41467-018-06393-w
- Funkhouser L, Bordenstein S. Mom Knows Best: The Universality of Maternal Microbial Transmission. *PLoS Biol*. 2013; 11(8):e1001631. DOI: 10.1371/journal.pbio.1001631
- Li B, Selmi C, Tang R, Gershwin M, Ma X. The microbiome and autoimmunity: a paradigm from the gut-liver axis. *Cellular & Molecular Immunology*. 2018; 15(6):595-609. DOI: 10.1038/cmi.2018.7
- Spielman L, Gibson D, Klegeris A. Unhealthy gut, unhealthy brain: The role of the intestinal microbiota in neurodegenerative diseases. *Neurochemistry International*. 2018; 120:149-163. DOI: 10.1016/j.neuint.2018.08.005
- Ghaisas S, Maher J, Kanthasamy A. Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. *Pharmacol Ther*. 2016; 158:52-62. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.11.012.
- Tognini P. Gut Microbiota: A Potential Regulator of Neurodevelopment. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2017; 11:25. DOI: 10.3389/fncel.2017.00025
- Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2013; 144(1). DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.003.
- S. Cusotto, K.V. Sandhu, T.G. Dinan, J.F. Cryan, The Neuroendocrinology of the Microbiota-Gut-Brain Axis: A Behavioural Perspective *Front Neuroendocrinol*. 2018; 51:80-101. DOI: 10.1016/j.yfrne.2018.04.002
- Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Frontiers in Physiology*. 2011; 7:2:94. DOI: 10.3389/fphys.2011.00094
- Sampson TR, Mazmanian SK. Control of Brain Development, Function, and Behavior by the Microbiome. *Cell Host & Microbe*. 2015; 17(5):565-76. DOI: doi: 10.1016/j.chom.2015.04.011.
- Pavlov VA, Tracey KJ. Neural circuitry and immunity. *Immunologic research*. 2015; 63(1-3):38-57. DOI: 10.1007/s12026-015-8718-1.
- Bailey MT, Dowd SE, Galley JD, Hufnagle AR, Allen RG, Lyte M. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain, behavior, and immunity*. 2011; 25(3):397-407. DOI: 10.1016/j.bbi.2010.10.023
- Williams BB, Van Benschoten AH, Cimermancic P, Donia MS, Zimmermann M, Taketani M, *et al*. Discovery and characterization of gut microbiota decarboxylases that can produce the neurotransmitter tryptamine. *Cell host & microbe*. 2014; 16(4):495-503. DOI: 10.1016/j.chom.2014.09.001.
- Barbieri F, Montanari C, Gardini F, Tabanelli G. Biogenic Amine Production by Lactic Acid Bacteria: A Review. *Foods*. 2019; 8(1):17 DOI: 10.3390/foods8010017

18. Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *Journal of Applied Microbiology*. 2012; 113(2):411-7. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x.
19. Malinova T, Dijkstra C, de Vries H. Serotonin: A mediator of the gut-brain axis in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017; 24(9):1144-1150. DOI: 10.1177/1352458517739975.
20. Macfarlane, Macfarlane. Bacteria, Colonic Fermentation, and Gastrointestinal Health. *Journal of AOAC INTERNATIONAL*. 2019; 95(1):50-60. DOI: 10.5740/jaoacint.sge_macfarlane.
21. Nøhr M, Egerod K, Christiansen S, Gille A, Offermanns S, Schwartz T *et al*. Expression of the short chain fatty acid receptor GPR41/FFAR3 in autonomic and somatic sensory ganglia. *Neuroscience*. 2015; 290:126-137. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.01.040.
22. Stilling R, van de Wouw M, Clarke G, Stanton C, Dinan T, Cryan J. The neuropharmacology of butyrate: The bread and butter of the microbiota-gut-brain axis?. *Neurochemistry International*. 2016; 99:110-132. DOI: 10.1016/j.neuint.2016.06.011.
23. Erny, de Angelis H, Jaitin, Wieghofer, Staszewski, David, *et al*. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nature Neuroscience*. 2015; 18(7):965-77. DOI:10.1038/nn.4030.
24. Morrison D, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 2016; 7(3):189-200. DOI: 10.1080/19490976.2015.1134082.
25. Viggiano, D.; Ianiro, G.; Vanella, G.; Bibbò, S.; Bruno, G.; Simeone, G.; Mele, G. Gut barrier in health and disease: Focus on childhood. *Eur Rev Med Pharmacol. Sci*. 2015; 9:1077-1085.
26. Holtzman DM, Morris JC, Goate AM. Alzheimer's disease: the challenge of the second century. *Science translational medicine*. 2011; 3(77):77sr1. DOI: 10.1126/scitranslmed.3002369
27. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL *et al*. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*. 2015; 14(4):388-405. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)70016-5.
28. Sun M, Ma K, Wen J, Wang G, Zhang C, Li Q, *et al*. A Review of the Brain-Gut-Microbiome Axis and the Potential Role of Microbiota in Alzheimer's Disease - PubMed. *Journal of Alzheimer's disease*. 2020; 73(3). DOI: 10.3233/JAD-190872.
29. Parker A, Fonseca S, Carding SR. Gut microbes and metabolites as modulators of blood-brain barrier integrity and brain health. *Gut microbes*. 2020; 11(2):135-57. DOI: 10.1080/19490976.2019.1638722
30. Huang Z, Wong L-W, Su Y, Huang X, Wang N, Chen H, *et al*. Blood-brain barrier integrity in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2020. 1;59. DOI:10.1016/j.yfrne.2020.100857.
31. Profaci CP, Munji RN, Pulido RS, Daneman R. The blood-brain barrier in health and disease: Important unanswered questions. *The Journal of experimental medicine*. 2020; 217(4):e20190062. DOI: 10.1084/jem.20190062
32. Vogt K, Dill-McFarland H, Merluzzi J *et al*. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Scientific Reports*. 2017; 7(1):1-11. DOI: doi.org/10.1038/s41598-017-13601-y
33. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM *et al*. Changes in Gut Microbiota Control Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in High-Fat Diet-Induced Obesity and Diabetes in Mice. *Diabetes*. 2008; 57(6):1470-81. DOI: 10.2337/db07-1403
34. Long-Smith, C., O'Riordan, K.J., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T.G., Cryan, J.F., 2020. Microbiota-gut-brain axis: new therapeutic opportunities. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 60:477-502. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010919-023628
35. Montagne A, Barnes SR, Sweeney MD, Halliday MR, Sagare AP, Zhao Z *et al*. Blood-Brain Barrier Breakdown in the Aging Human Hippocampus. *Neuron*. 2015; 85(2):296-302. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.12.032.
36. Sagare AP, Bell RD, Zhao Z, Ma Q, Winkler EA, Ramanathan A, *et al*. Pericyte loss influences Alzheimer-like neurodegeneration in mice. *Nature Communications*. 2013; 4:2932 DOI: 10.1038/ncomms3932
37. Nishitsuji K, Hosono T, Nakamura T, Bu G, Michikawa M. Apolipoprotein E regulates the integrity of tight junctions in an isoform-dependent manner in an in vitro blood-brain barrier model. *The Journal of biological chemistry*. 2011; 286(20):17536-42. DOI: 10.1074/jbc.M111.225532
38. Nation M, Barisano S, Chakhoyan S *et al*. APOE4 leads to blood-brain barrier dysfunction predicting cognitive decline. *Nature*. 2020; 581(7806):71-6. DOI: 10.1038/s41586-020-2247-3
39. Cattaneo A, Cattane N, Galluzzi S, Provasi S, Lopizzo N, Festari C *et al*. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. *Neurobiology of Aging*. 2017; 49:60-68. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.08.019.
40. Möhle L, Mattei D, Heimesaat MM, Bereswill S, Fischer A, Alutis M, *et al*. Ly6Chi Monocytes Provide a Link between Antibiotic-Induced Changes in Gut Microbiota and Adult Hippocampal Neurogenesis. *Cell Reports*. 2016; 15(9):1945-56. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.04.074
41. Distrutti E, O'Reilly J-A, McDonald C, Cipriani S, Renga B, Lynch MA, *et al*. Modulation of intestinal microbiota by the probiotic VSL#3 resets brain gene expression and ameliorates the age-related deficit in LTP. *PloS one*. 2014; 9(9):e106503 DOI: 10.1371/journal.pone.0106503
42. Kim M-S, Kim Y, Choi H, Kim W, Park S, Lee D *et al*. Transfer of a healthy microbiota reduces amyloid and tau pathology in an Alzheimer's disease animal model. *Gut*. 2020; 69(2):283-94. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317431
43. Mulak A, Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World journal of gastroenterology*. 2015; 21:10609-10620. DOI: 10.3748/wjg.v21.i37.10609
44. Vascellari S, Palmas V, Melis M *et al*. Gut Microbiota and Metabolome Alterations Associated with Parkinson's Disease. *mSystems*. 2020; 5 DOI: 10.1128/msystems.00561-20

45. Forsyth CB, Shannon KM, Kordower JH *et al.* Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. *PLoS One.* 2011; 6:e28032. DOI: 10.1371/journal.pone.0028032
46. Scheperjans F, Aho V, Pereira PA *et al.* Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord.* 2015; 30:350-358. DOI: 10.1002/mds.26069
47. Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, *et al.* Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015; 30:1351-1360. DOI: 10.1002/mds.26307
48. Unger MM, Spiegel J, Dillmann KU *et al.* Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016; 32:66-72. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.08.019
49. Fasano A, Bove F, Gabrielli M *et al.* The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013; 28:1241-1249. DOI: 10.1002/mds.25522
50. Li W, Wu X, Hu X, *et al.* Structural changes of gut microbiota in Parkinson's disease and its correlation with clinical features. *Sci China Life Sci.* 2017; 60(11):1223-1233. DOI: 10.1007/s11427-016-9001-4.
51. Bedarf JR, Hildebrand F, Coelho LP *et al.* Functional implications of microbial and viral gut metagenome changes in early stage L-DOPA-naïve Parkinson's disease patients. *Genome Med.* 2017; 9:39. DOI: 10.1186/s13073-017-0428-y
52. Tetz G, Brown SM, Hao Y *et al.* Parkinson's disease and bacteriophages as its overlooked contributors. *Sci Rep.* 2018; 8:10812. DOI: 10.1038/s41598-018-29173-4
53. Lin A, Zheng W, He Y *et al.* Gut microbiota in patients with Parkinson's disease in southern China. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018; 53:82-88. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.05.007
54. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C *et al.* Incidence of epilepsy. A systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2011; 77: 1005-12. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822cfc90.
55. Faught E, Duh MS, Weiner JR, *et al.* Adherence to antiepileptic drugs and increased mortality. Findings from the RANSOM Study. *Neurology.* 2008; 71:1572-8. DOI: 10.1212/01.wnl.0000319693.10338.b9
56. Wang HX, Wang YP. Gut microbiota-brain axis. *Chinese Medicine Journal (Engl).* 2016; 129 (19): 2373-2380. DOI: doi: 10.4103/0366-6999.190667.
57. Riazi K, Galic MA, Pittman QJ. Contributions of peripheral inflammation to seizure susceptibility: cytokines and brain excitability. *Epilepsy Research.* 2010; 89(1):34-42. DOI: 10.1016/j.eplesyres.2009.09.004.
58. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biology Psychiatry.* 2013; 74: 720-6. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.05.001
59. Dinan TG, Cryan JF. The microbiome-gut-brain axis in health and disease. *Gastroenterology Clinics North America.* 2017; 46: 77-89. DOI: 10.1016/j.gtc.2016.09.007
60. CA Olson *et al.* The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet. *Cell.* 2018; 173(7):1728-1741.e13 DOI: 10.3390/nu14010191
61. Quirino A, Russo R, Calignano A, Constanti A *et al.* First evidence of altered microbiota and intestinal damage and their link to absence epilepsy in a genetic animal model, the WAG/Rij rat. *Epilepsia.* 62(2), 529-541. DOI: 10.1111/epi.16813
62. Gómez-Eguílaz M, Ramón-Trapero JL, Pérez-Martínez L *et al.* The beneficial effect of probiotics as a supplementary treatment in drug-resistant epilepsy: a pilot study. *Benef Microbes.* 2018; 9:875-881. DOI: 10.3920/BM2018.0018.
63. Bagheri S, Heydari A, Alinaghypour A, Salami M. Effect of probiotic supplementation on seizure activity and cognitive performance in PTZ-induced chemical kindling. *Epilepsy Behaviour* 2019; 95:43-50. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.03.038
64. Tahmasebi S, Oryan S, Mohajerani HR, Akbari N, Palizvan MR. Probiotics and Nigella sativa extract supplemented improved behavioral and electrophysiological effects of PTZ-induced chemical kindling in rats. *Epilepsy Behaviour.* 2020; 104:106897. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.106897
65. Smaga I, Fierro D, Mesa J, Filip M, Knackstedt LA. Molecular changes evoked by the beta-lactam antibiotic ceftriaxone across rodent models of substance use disorder and neurological disease. *Neuroscience Biobehavioral Review.* 2020; 115:116-30. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.05.016.
66. Welzel L, Bergin DH, Schidlitzki A, *et al.* Systematic evaluation of rationally chosen multitargeted drug combinations: a combination of low doses of levetiracetam, atorvastatin and ceftriaxone exerts antiepileptogenic effects in a mouse model of acquired epilepsy. *Neurobiology Disorders.* 2021; 149:1-19. DOI: 10.1016/j.nbd.2020.105227
67. Ali AE, Mahdy HM, Elsherbiny DM, Azab SS. Rifampicin ameliorates lithium-pilocarpine-induced seizures, consequent hippocampal damage and memory deficit in rats: impact on oxidative, inflammatory and apoptotic machineries. *Biochem Pharmacol.* 2018; 156:431-43. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.09.004.
68. Amakhin DV, Soboleva EB, Zaitsev AV. Cephalosporin antibiotics are weak blockers of GABA_A receptor-mediated synaptic transmission in rat brain slices. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018; 499(4):868-74. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.04.008.
69. Beheshti Nasr SM, Moghimi A, Mohammad-Zadeh M, Shamsizadeh A, Noorbakhsh SM. The effect of minocycline on seizures induced by amygdala kindling in rats. *Seizure.* 2013; 22(8):670-4. DOI: 10.1016/j.seizure.2013.05.005
70. Osuntokun OS, Abdulwahab UF, Akanji NO, Adedokun KI, Adekomi AD, Olayiwola G. Anticonvulsant and neuroprotective effects of carbamazepine-levetiracetam adjunctive treatment in convulsive status epilepticus rat model: Inhibition of cholinergic transmission. *Neuroscience Letters.* 2021; 762:136167. DOI:10.1016/j.neulet.2021.136167
71. Wherry wb, oliver ww. Blood cultures in epilepsy. *JAMA.* 1916; (15):1087-1088. DOI:10.1001/jama.1916.02590150035010

72. Gómez-Eguílaz M, Ramón-Trapero JL, Pérez-Martínez L, Blanco JR. The beneficial effect of probiotics as a supplementary treatment in drug-resistant epilepsy: a pilot study. *Benef Microbes*. 2018;9(6):875-881. doi:10.3920/BM2018.0018
73. Lindefeldt M, Eng A, Darban H *et al*. The ketogenic diet influences taxonomic and functional composition of the gut microbiota in children with severe epilepsy. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2019; 5(5). DOI: 10.1038/s41522-018-0073-2
74. Stilling RM, van de Wouw M, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. The neuropharmacology of butyrate: The bread and butter of the microbiota-gut-brain axis?. *Neurochem Int*. 2016; 99:110-132. doi:10.1016/j.neuint.2016.06.011
75. De Caro C, Leo A, Nesci V, *et al*. Intestinal inflammation increases convulsant activity and reduces antiepileptic drug efficacy in a mouse model of epilepsy. *Sci Rep*. 2019; 9(1):13983. DOI:10.1038/s41598-019-50542-0
76. He Z, Cui BT, Zhang T, *et al*. Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: The first report. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(19):3565-3568. DOI:10.3748/wjg.v23.i19.3565