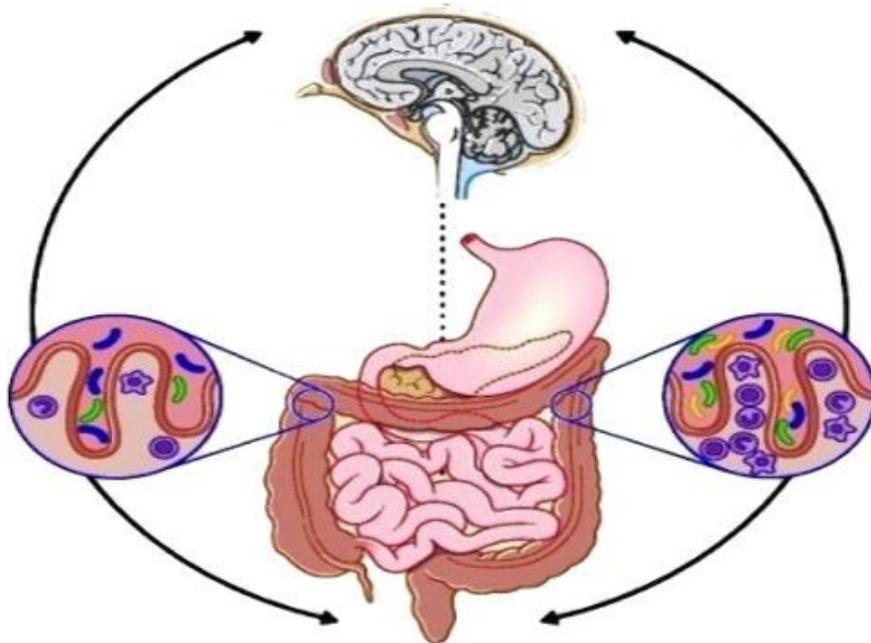


## **Microbiota intestinal y salud mental: el papel de los psicobióticos.**

**Gut microbiota and mental health: the role of psychobiotics.**



Trabajo de Fin de Grado

**MÓNICA LÓPEZ GUEDES**

Tutorizado por José Antonio Pérez Pérez y Ana Galindo Giménez.  
Grado en Biología. Julio 2023.

# ÍNDICE

RESUMEN.....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	2
2. OBJETIVOS.....	6
3. MATERIAL Y MÉTODOS. ....	7
4. LA MICROBIOTA INTESTINAL. ....	7
5. EJE MICROBIOTA-INTESTINO-CEREBRO (MGBA).....	10
5.1. Vías de señalización.....	11
5.1.1. Sistema Nervioso Autónomo (SNA) y Sistema Nervioso Entérico (SNE)...	12
5.1.2. Sistema inmune. ....	14
5.1.4. Neurotransmisores.....	16
6. PSICOBÍOTICOS. ....	18
7. ESTUDIOS PRECLÍNICOS Y CLÍNICOS.....	20
7.1. Enfermedad de Alzheimer. ....	20
7.2. Enfermedad de Parkinson. ....	22
7.3. Esquizofrenia. ....	22
7.4. Trastorno depresivo y ansiedad. ....	23
8. PERSPECTIVAS DE FUTURO. ....	24
9. CONCLUSIONES.....	26
10. BIBLIOGRAFÍA .....	28

## **RESUMEN**

El intestino humano está colonizado por un ecosistema microbiano conocido como microbiota capaz de regular un gran número de funciones que van desde el mantenimiento de la homeostasis intestinal hasta la modulación del comportamiento. Esto es posible gracias a la existencia de una vía de comunicación entre el intestino y el cerebro denominada eje intestino-cerebro. El descubrimiento de este eje conllevó el inicio de la realización de estudios preclínicos y clínicos para emplear probióticos en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y trastornos psiquiátricos. Los psicobióticos son probióticos que, ingeridos en cantidades adecuadas, pueden conferir beneficios en la salud mental. La principal diana de búsqueda de este tipo de probióticos son aquellas cepas bacterianas capaces de producir sustancias neuroactivas que actúan sobre el eje intestino-cerebro, como la serotonina. Existen evidencias del efecto de algunos psicobióticos en el alivio del deterioro cognitivo o síntomas depresivos, relacionado principalmente con la acción antiinflamatoria y la capacidad de reducir la actividad del eje hipotálamo-pituitario-adrenal. Sin embargo, aún se necesitan estudios longitudinales a gran escala para poder confirmar su efectividad.

**Palabras clave:** eje intestino-cerebro, enfermedad mental, microbiota, psicobióticos.

## **ABSTRACT**

The human gut is colonized by a microbial ecosystem known as microbiota, which can regulate many functions, including the maintenance of gut homeostasis and behaviour modulation. The gut and the brain are connected through the so-called gut-brain axis, whose discovery promoted the preclinical and clinical studies development to use probiotics in the treatment of neurodegenerative diseases and psychiatric disorders. Psychobiotics are probiotics with mental health benefits when ingested in adequate amounts. Bacterial strains capable to produce neuroactive substances acting over the gut-brain axis, such as serotonin, are the main research focus of this type of probiotics. Some psychobiotics are believed to relieve cognitive impairment or depressive symptoms, mainly related to their antiinflammatory action and the ability to reduce the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. However, results from large-scale longitudinal studies are still needed to prove their efficacy.

**Keywords:** gut-brain axis, mental disease, microbiota, psychobiotics.

## 1. INTRODUCCIÓN.

Hace aproximadamente 3500 millones de años se produjo la transición evolutiva de los organismos unicelulares a los pluricelulares. Esta coevolución ha permitido que exista una conexión entre los microorganismos y el ser humano (Kelly et al., 2021), de forma que estos viven actualmente en una relación simbiótica con los microbios, que incluyen bacterias, arqueas, levaduras, protozoos, helmintos e incluso virus (Foster et al., 2017). Estos microorganismos forman parte de lo que se conoce como microbiota, estando presente en gran parte del cuerpo humano, como las mucosas bucales y respiratorias, la piel, el intestino o el área urogenital, entre otras (Dinan et al., 2015).

A la microbiota intestinal se le atribuyen numerosas funciones, siendo una de las más importantes la maduración y el desarrollo del Sistema Nervioso Central (SNC) y la modulación del sistema inmune (Dinan et al., 2015). Además, se sabe que juega un papel fundamental en el metabolismo humano, el mantenimiento de la homeostasis intestinal, el desarrollo del sistema inmune y el comportamiento y la conducta (Liang et al., 2018). También hay que destacar su papel fundamental en el eje intestino-cerebro, que incluye el SNC, el Sistema Nervioso Entérico (SNE), el sistema inmunitario y los sistemas neuroendocrinos (eje hipotalámico-pituitario-adrenal; HPA) (Kelly et al., 2021). La microbiota intestinal actúa sobre estas vías neuroinmunoendocrinas, existiendo una comunicación bidireccional entre la microbiota y el eje intestino-cerebro del huésped. Por lo tanto, se ha comenzado a hablar del eje microbiota-intestino-cerebro (MGBA, del inglés *Microbiota Gut Brain Axis*), para resaltar el papel de la microbiota en esta vía de comunicación (Dinan et al., 2015; Liang et al., 2018).

El término probiótico fue definido por primera vez hace más de 100 años por el microbiólogo ruso, Iliá Metchnikoff, quien propuso que una disbiosis de la microbiota intestinal podía ser la raíz de trastornos neurológicos (Liang et al., 2018). La Organización Mundial de la Salud (OMS) junto a la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO, del inglés *Food and Agricultural Organization*) definieron en el año 2001 a los probióticos como “microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, ejercen un efecto beneficioso sobre la salud del consumidor” (OMS, 2001). Estos no deben confundirse con los prebióticos, sustratos utilizados selectivamente por los microorganismos del huésped que aportan beneficios a la salud de este, como la inulina, un carbohidrato presente en vegetales o

frutas (Gibson et al., 2017). En 2001, Joshua Lederberg, biólogo molecular estadounidense, define el término microbioma como el conjunto de microorganismos vivos, sus genes y sus metabolitos, en un nicho ecológico determinado (Sebastián y Sánchez, 2018). Sin embargo, no fue hasta 2013 cuando se introdujo el término psicobiótico en la literatura científica, definiéndolos como microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, ejercen un efecto beneficioso en la salud de los pacientes que padecen enfermedades psiquiátricas (Dinan et al., 2013). Con este nuevo término buscaban resaltar la capacidad de los probióticos para tratar enfermedades mentales.

Los desequilibrios en la microbiota intestinal pueden ser modulados, además de por la suplementación con probióticos o psicobióticos, por la dieta, por el uso de prebióticos e incluso por trasplantes de microbiota fecal (Liang et al., 2018). Por otra parte, actualmente se están comercializando suplementos en los que se incluyen microorganismos probióticos junto a sustancias prebióticas, conocidos como sinbióticos (Vaghef-Mehrabany et al., 2020).

El cerebro está estrechamente relacionado con el intestino mediante el eje MGBA. Este eje, interviene en la neurotransmisión, neurogénesis, mielinización y en la organización de la barrera hematoencefálica, siendo determinante durante el periodo posnatal temprano, al coincidir el desarrollo cerebral con el proceso de colonización y expansión de la microbiota (Kelly et al., 2021). Por otro lado, la señalización del eje MGBA regula la función cognitiva y patrones que se relacionan con el manejo del estrés, la actividad locomotora y la comunicación social (Kelly et al., 2021).

En el campo de la neurociencia, existe un creciente interés en conocer la composición de la microbiota intestinal y su relación con diferentes trastornos neurológicos como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer (EA), la esquizofrenia, la depresión o la ansiedad, con el objetivo de poder desarrollar tratamientos personalizados a los pacientes mediante la utilización de psicobióticos (Long-Smith et al., 2020). Por ello, se describen brevemente a continuación los principales trastornos neurológicos y su relación con la microbiota.

La EA es el principal tipo de demencia, afectando a unos 50 millones de personas en el mundo, con previsiones de aumentar hasta los 152 millones para el año 2050 (Breijyeh y Karaman, 2020). Es una enfermedad neurodegenerativa progresiva en la que, debido a

la escisión secuencial de distintas proteasas, se produce una acumulación del péptido  $\beta$ -amiloide, causando la aparición de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares en el lóbulo temporal medial y estructuras neocorticales. Esto produce una pérdida de neuronas de forma masiva, con el consecuente desgaste progresivo de funciones cognitivas (Breijyeh y Karaman, 2020). Recientemente se ha demostrado que existe una conexión entre la patogénesis de esta enfermedad y la microbiota intestinal, ya que esta última puede ser responsable de la inflamación que regula la actividad enzimática de las proteasas (Sharma et al, 2021). Además, la diabetes mellitus y la obesidad en el síndrome metabólico son factores de riesgo en la EA e implican variaciones en los microorganismos del tracto gastrointestinal. Por otra parte, una alteración del microbioma puede conducir a que aumente la permeabilidad intestinal y se produzca una inflamación sistémica, lo que puede producir resistencia a la insulina y provocar diabetes tipo 2 (Sharma et al., 2021).

La segunda enfermedad neurodegenerativa más habitual es el Parkinson, trastorno neuropsiquiátrico que afecta aproximadamente al 2% de la población perteneciente a la tercera edad (Cheng et al., 2019). Al igual que ocurre con la EA, se prevé que el número de afectados se duplique en las próximas generaciones (Tolosa et al., 2021). La fisiopatología consiste en neuritas de Lewy e inclusiones neurales en forma de cuerpos de Lewy, que producen la muerte de células en la sustancia negra y otras áreas del cerebro (Tolosa et al., 2021). El principal factor de riesgo es la edad, siendo los hombres más susceptibles de padecerla que las mujeres, aunque también influye el componente genético, y factores conductuales y ambientales (Tolosa et al., 2021). Uno de esos factores ambientales es la microbiota intestinal, ya que previo a la aparición de los síntomas motores, se manifiestan alteraciones de las funciones intestinales (Sharma et al., 2021).

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico heterogéneo complejo, con un gran impacto global, ya que solo en España hay unas 600.000 personas que la sufren. Más de un 50% de los pacientes diagnosticados presentan los síntomas de forma discontinua pero durante largos periodos de tiempo, mientras que el 20% sufren problemas psiquiátricos crónicos, reduciéndose su esperanza de vida entre 10 y 20 años (Owen et al., 2016). Se cree que la aparición de la enfermedad está relacionada con factores ambientales prenatales y posnatales tempranos debido a que estos pueden afectar al correcto desarrollo cerebral y la capacidad de procesar la información (Kelly et al.,

2021). Antes de que se manifiesten síntomas psicóticos es posible detectar en los pacientes déficits cognitivos leves y problemas en la interacción social (Owen et al., 2016).

La ansiedad y la depresión son los trastornos psicológicos más comunes actualmente en la población adolescente y adulta. La ansiedad es una reacción emocional en la que aparecen etapas anormales de angustia, agitación, miedo y preocupación de forma exagerada y sin desencadenantes, junto a otros signos somáticos (Gualtieri et al., 2020). Se estima que un 3,8-25% de la población mundial sufre ansiedad, pudiendo llegar este porcentaje hasta el 70% en el caso de personas con enfermedades crónicas (Kandola et al., 2018). Es de los trastornos psiquiátricos más prevalentes, afectando al funcionamiento normal de millones de personas y suponiendo un sobrecargo de las economías de los sistemas nacionales de salud. A pesar de esto, en gran número de ocasiones, este trastorno se descuida o diagnostica erróneamente (Gualtieri et al., 2020). Por otra parte, la depresión es un trastorno mental que se estima que afecta a cerca de un 4% de la población total, donde se incluye un 5% de los adultos. Si no se trata correctamente, en el peor de los casos puede llevar al suicidio, siendo la primera causa de muerte no natural de los jóvenes entre 15 a 29 años desde el año 2008 (OMS, 2011). Los principales síntomas en un episodio depresivo consisten en tristeza, irritabilidad, pérdida del disfrute o interés de la mayoría de las actividades durante al menos dos semanas. Esto va unido a la dificultad para concentrarse, autoestima baja, sentimiento de culpa, insomnio, pensamientos de muerte, y variaciones en el peso, entre otros (OMS, 2011).

Los trastornos de ansiedad y depresión están relacionados con las alteraciones en la señalización del eje HPA, debido a que, en estos casos, aparecen niveles elevados de cortisol y mediadores inflamatorios que producen un estado proinflamatorio mantenido en el tiempo (Gualtieri et al., 2020; Tremblay et al., 2021). La amígdala es una estructura neuronal implicada en la generación y el procesamiento de la información emocional. La microbiota puede producir alteraciones en la fisiología y la anatomía de la amígdala, por lo que determinados factores como el estrés se han relacionado con la microbiota (Liang et al., 2018). Por otra parte, los neurotransmisores son cruciales en la actividad cerebral y el comportamiento (Gualtieri et al., 2020; Liang et al., 2018). Actualmente, existen dos hipótesis principales para explicar la aparición del trastorno depresivo, pudiendo estar ambas relacionadas con la microbiota intestinal. La primera

de ellas, la hipótesis de la deficiencia de neurotransmisores monoaminérgicos, sugiere que niveles adecuados de serotonina, así como de otros neurotransmisores monoaminérgicos como la norepinefrina y la dopamina, se relacionan con estados de ánimo positivos y de felicidad. Sin embargo, su insuficiencia produce la manifestación de síntomas depresivos (Liang et al., 2018). La microbiota intestinal puede producir o estimular la producción de serotonina a partir del triptófano, así como de otros neurotransmisores como la dopamina o el ácido gamma aminobutírico (GABA, del inglés *Gamma-AminoButyric Acid*) que tienen un papel fundamental en el SNC (Foster et al., 2017). Por otra parte, la hipótesis más tradicional es la que postula que los síntomas depresivos aparecen cuando hay una disminución del factor neurotrófico derivado del cerebro, un importante regulador de la neurogénesis, produciéndose un aumento de la apoptosis neuronal (Liang et al., 2018). Se ha demostrado en estudios preclínicos que la ausencia de microorganismos intestinales produce una disminución de este factor, tanto en la corteza como en el hipocampo (Foster et al., 2017; Liang et al., 2018).

Por lo tanto, se hace evidente la relación existente entre algunas de las enfermedades psicológicas más abundantes en la actualidad, y las bacterias gastrointestinales, y de ahí, el actual interés en estudiar la microbiota de pacientes que sufran alguno de estos trastornos en comparación con individuos sanos. Se trata de conocer, si mediante la administración de psicobióticos como terapia adicional, se pueden mejorar los síntomas o, incluso, si estos son detectados en estadios iniciales, conseguir detener el avance de dichas enfermedades (Liang et al., 2018).

## **2. OBJETIVOS.**

El objetivo principal de este trabajo es presentar una revisión bibliográfica sobre el estado de la investigación del uso de psicobióticos como terapia frente a algunos de los trastornos psiquiátricos y las enfermedades neurodegenerativas más comunes en la actualidad.

Además, se expondrán las distintas vías de señalización y conexión entre el cerebro y la microbiota intestinal, así como los principales filos que existen en el intestino y las cepas bacterianas que podrían tener un papel importante como psicobióticos. Por último, se realizará una valoración crítica de diversos estudios realizados en este campo.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS.**

La información utilizada para la elaboración del presente trabajo ha sido extraída de distintas bases de datos tales como PubMed, la biblioteca virtual ScieLO y el Punto Q de la Universidad de La Laguna. Algunos de los descriptores utilizados para la realización de la búsqueda bibliográfica han sido: psychobiotics, probiotics, mental health, depression, anxiety, Parkinson, Alzheimer y schizophrenia, y sus equivalentes en español. Además, se utilizó una serie de filtros para obtener bibliografía y estudios más actuales, considerándose únicamente artículos comprendidos entre el periodo 2011-2023, ambos inclusive, y que estuvieran preferentemente en inglés, aunque también se han usado algunas referencias en español.

Tras la lectura de los títulos y el abstract, se seleccionaron 124 artículos. De estos, se descartaron 21 por no ajustarse del todo al tema a tratar y 49 por presentar un bajo índice de impacto (Q3 y Q4), utilizándose, finalmente, 54 artículos para la realización de la memoria.

### **4. LA MICROBIOTA INTESTINAL.**

La microbiota intestinal humana se define como un ecosistema dinámico y heterogéneo conformado por una gran variedad de microbios que se comunican entre sí y con su huésped, el humano (Chen et al., 2021). Los microorganismos que la conforman pueden pertenecer a los tres dominios: Archaea, Bacteria y Eukarya, además de los virus. De los tres dominios, las bacterias son las más abundantes, habiéndose clasificado unas 150-200 especies como comunes y unas 1000 especies como menos habituales (Dinan et al., 2015). La microbiota intestinal es considerada como el microecosistema más grande de nuestro cuerpo debido a que participa en un gran número de interacciones que afectan de diferente forma a la salud. Su función principal es mantener la homeostasis que permite el correcto desarrollo de determinados procesos fisiológicos, incluyendo el procesamiento de alimentos, la digestión de polisacáridos complejos, la síntesis de vitaminas o la inhibición de patógenos (Dinan et al., 2015).

La microbiota intestinal se puede clasificar en microorganismos autóctonos o indígenas y microorganismos alóctonos o transitorios, considerándose un número pequeño de

microorganismos patógenos u oportunistas (Milani et al., 2017). Dentro de un microbioma común, encontramos microorganismos pertenecientes a los filos Firmicutes (incluyendo *Lactobacillus*, *Clostridium* y *Enterococcus*) y Bacteroidetes; al grupo de los Actinomycetes y al género *Proteus* (Chen et al., 2021). La abundancia, diversidad y uniformidad de los diferentes grupos son indicadores empleados para conocer la composición de la microbiota intestinal, ya que variaciones en la misma pueden derivar en una pérdida de homeostasis. Por ejemplo, la relación Firmicutes/Bacteroidetes es un parámetro que se utiliza para detectar trastornos en el microbioma intestinal (Chen et al., 2021).

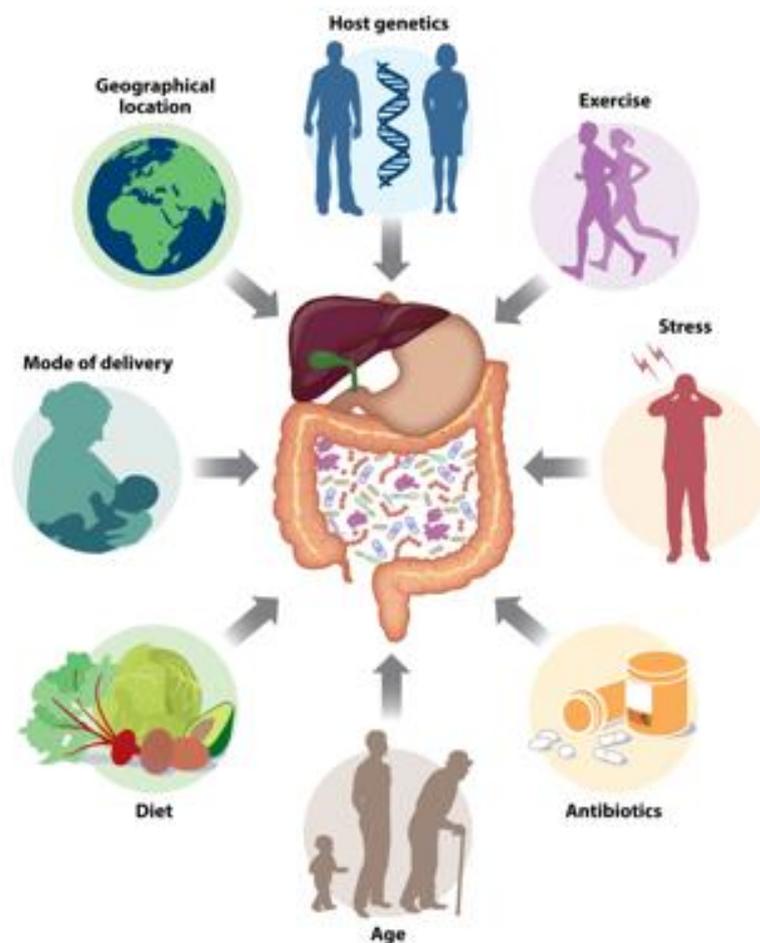
La composición microbiana en los humanos depende de una serie de parámetros ambientales como los niveles de oxígeno, el pH, la temperatura, o la disponibilidad de nutrientes y agua, siendo todos estos factores determinantes de la densidad y el crecimiento de unos grupos frente a otros. Como ejemplo, el colon presenta una mayor densidad de microbiota que el resto del tracto gastrointestinal, debido principalmente a las diferencias de pH (Logan, 2015; Milani et al., 2017).

Se han hallado bacterias en la placenta, en el cordón umbilical y en el líquido amniótico en embarazos a término, por lo que esta colonización microbiana podría comenzar en el útero, aunque la evidencia científica no es del todo clara (Milani et al., 2017). Actualmente, se sigue considerando que ocurre en el momento del nacimiento, ya que el microbioma presente en los bebés nacidos por parto vaginal es similar al de la vagina de la madre. En el caso de los partos por cesárea, los primeros microorganismos en colonizar las mucosas de los bebés son los que se encuentran en la sala de parto y en la piel de la madre, habiéndose descrito una menor colonización de *Bifidobacterium*, *Bacteroides* y *Lactobacillus* (Long-Smith et al., 2020). Las bifidobacterias presentan acción antiinflamatoria intestinal y suscitan una respuesta inmune tolerante, por lo que se ha descrito que una disminución de la población de este grupo podría suponer un aumento en el riesgo de sufrir patologías relacionadas con el sistema inmune, como alergias o asma (Logan, 2015).

La composición de la microbiota intestinal en los primeros años de vida también está determinada por otros factores como la lactancia, de forma que el establecimiento y desarrollo microbiano temprano están inducidos en gran medida por compuestos que se encuentran en la leche materna (Long-Smith et al., 2020). Diversas investigaciones han demostrado que existen algunos genomas de bacterias comensales intestinales en bebés,

particularmente de algunas especies de bifidobacterias, que presentan una adaptación genética para utilizar como sustrato los glucanos de la leche materna (Milani et al., 2017).

A lo largo de la vida, la composición de la microbiota va variando, atendiendo a cambios en una serie de factores que incluyen el ejercicio físico o el estrés, entre otros (Figura 1) (Long-Smith et al., 2020). Uno de los factores más determinantes es la dieta, incluyendo determinados productos alimenticios como la fibra, que puede actuar como prebiótico al aportar sustratos a los microorganismos del intestino. Asimismo, las dietas occidentales actuales pueden llegar a ser perjudiciales ya que en general se trata de una alimentación deficiente en determinados elementos esenciales, pudiendo actuar sobre el microbioma y favoreciendo la aparición de síndromes metabólicos (Logan, 2015).



**Figura 1.** Factores que afectan a la composición y diversidad de la microbiota intestinal (Long-Smith et al., 2020).

La investigación del microbioma intestinal ha avanzado notablemente en los últimos años con el desarrollo de la genómica, la biología molecular y otras disciplinas científicas. El término disbiosis intestinal se emplea cuando la composición microbiana analizada se aleja de la que posee un adulto sano. Es importante destacar que no existe una única composición microbiana en equilibrio; si ésta funciona adecuadamente se considera saludable. Ya que existen numerosos microorganismos capaces de realizar funciones similares, no se puede definir una combinación de microorganismos estándar que se relacione con el correcto funcionamiento intestinal. Por consiguiente, lo que se busca conseguir es que haya una mayor cantidad de microorganismos comensales que de patógenos (Logan, 2015). Sin embargo, se ha descubierto que las variaciones en la estructura o función de este microecosistema pueden influir en el desarrollo de enfermedades, incluyendo enfermedades neurodegenerativas o trastornos psicológicos (Chen et al., 2021). Estas condiciones patogénicas se pueden producir por una microbiota desequilibrada donde abundan de forma excesiva microorganismos anaerobios facultativos como *Escherichia coli* y bacterias del género *Ruminococcus*, que tienen efectos proinflamatorios, así como organismos no bacterianos (Donati Zeppa et al., 2022). El efecto de estos microbios intestinales es tan importante, que se ha propuesto que forman parte de un sistema llamado sistema inconsciente, que puede modificar el comportamiento, y afectar al funcionamiento social del ser humano (Dinan et al., 2015).

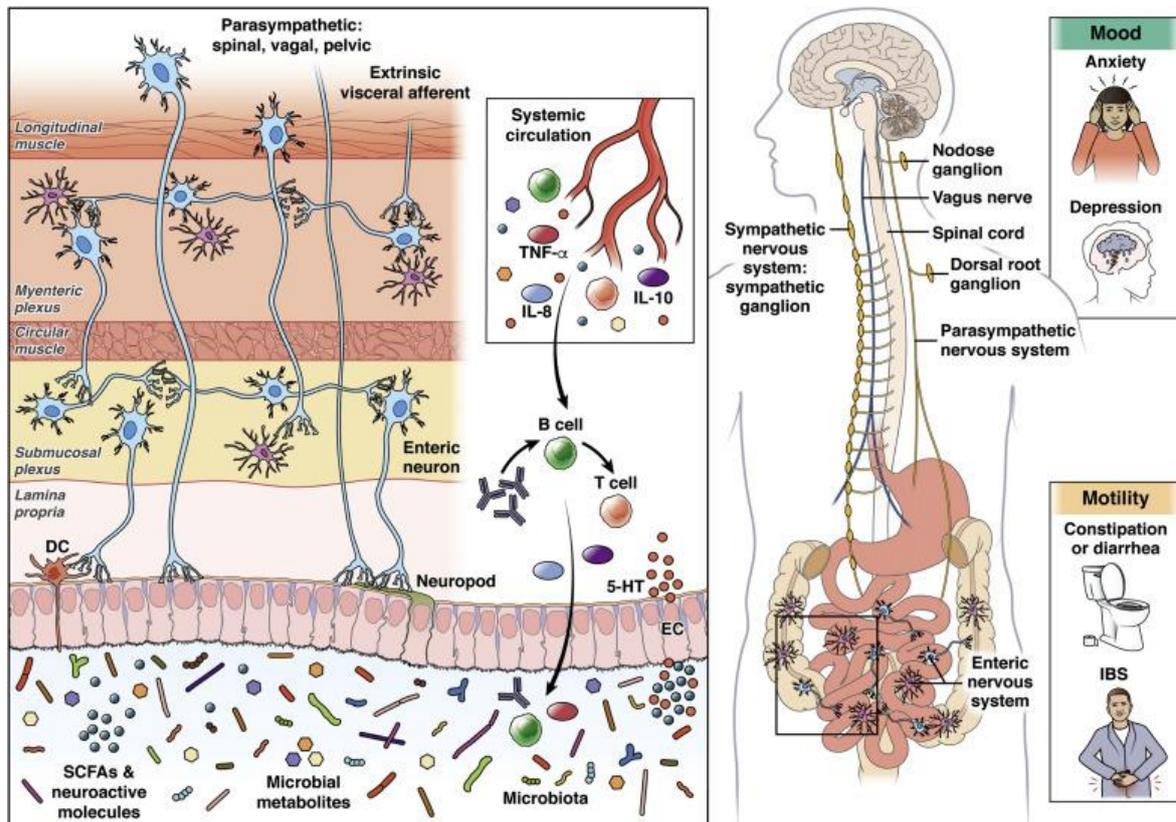
## **5. EJE MICROBIOTA-INTESTINO-CEREBRO (MGBA).**

La relación entre el cerebro y el intestino se reconocía ya incluso en la antigua Grecia por filósofos como Hipócrates, Platón y Aristóteles, los cuales sugerían que el cerebro y el resto del cuerpo estaban intrínsecamente conectados (Margolis et al., 2021). Actualmente, se cree que la interacción de la microbiota intestinal con el cerebro del huésped puede tener un efecto significativo en la salud mental, actuando positiva o negativamente sobre el estado anímico de los individuos. Estos efectos se han atribuido a la existencia del eje MGBA, una vía de comunicación bidireccional compleja que está constituida por diferentes rutas de señalización entre el SNC y el SNE, entre las cuales destacan el sistema endocrino, el eje HPA y el sistema inmunitario. Al tratarse de una comunicación bidireccional, las variaciones de la microbiota pueden afectar al SNC y

viceversa (Forssten et al., 2022). Así, la influencia del SNC en la fisiología intestinal y sus funciones es notable, pudiendo afectar a la motilidad, la secreción, el flujo sanguíneo, la función inmunitaria o la nocicepción durante procesos estresantes (Silva et al., 2020).

### 5.1. Vías de señalización.

La señalización del eje MGBA se puede dar mediante una gran variedad de mecanismos. La microbiota es capaz de interactuar con el SNC mediante diferentes vías de comunicación, incluyendo vías neurales (nervio vago y SNE), vías endocrinas (cortisol) y vías inmunitarias (citoquinas). Además, la señalización puede venir dada por la capacidad de algunos microorganismos intestinales de producir péptidos bioactivos como neurotransmisores, y de transformar ácidos biliares, aminoácidos de cadena ramificada, hormonas intestinales o ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como acetato, butirato, propionato o lactato (Figura 2) (Long-Smith et al., 2020; Margolis et al., 2021).



**Figura 2.** Rutas de comunicación a través de las cuales la microbiota puede modular el eje intestino-cerebro (Margolis et al., 2021).

### 5.1.1. Sistema Nervioso Autónomo (SNA) y Sistema Nervioso Entérico (SNE).

El Sistema Nervioso Autónomo (SNA) se encarga de controlar la homeostasis fisiológica. Está formado por las ramas simpática y parasimpática, ambas involucradas en la regulación de las funciones intestinales, tales como la motilidad, la secreción de ácido gástrico, la producción de moco intestinal y péptidos antimicrobianos, el mantenimiento del líquido epitelial, la permeabilidad intestinal y la respuesta inmunitaria de la mucosa. Las variaciones de la fisiología del intestino modifican la actividad y la composición de la microbiota (Martin et al., 2018).

El nervio vago, también conocido como par craneal X, es el componente principal del sistema nervioso parasimpático y presenta un 80% de fibras aferentes y un 20% de fibras eferentes (Bonaz et al., 2018; Dinan et al., 2015). La rama aferente del nervio vago es la vía de conexión bidireccional más directa entre el cerebro y el intestino. Sin embargo, aunque se sabe que el SNE y el nervio vago sensorial están vinculados de forma intrínseca, no se conocen del todo los mecanismos que sostienen esta comunicación (Forssten et al., 2022; Margolis et al., 2021). En cualquier caso, parece que hay una posible conexión entre las fibras del nervio vago y la mucosa del colon donde se encuentra la mayor densidad microbiana del intestino (Bonaz et al., 2018).

A su vez, al ser una conexión bidireccional, la rama aferente del par craneal X conecta el tracto gastrointestinal con el núcleo del tracto solitario y redes superiores de regulación emocional en el SNC de mamíferos (Margolis et al., 2021). Aunque estas fibras se encuentran distribuidas por las diferentes capas de la pared digestiva, no son capaces de atravesar la capa de células epiteliales, por lo que no se encuentran en contacto directo con la microbiota de la luz intestinal. Por lo tanto, las señales que el nervio vago recibe por parte de la microbiota son señales indirectas, mediante la difusión de metabolitos bacterianos como AGCC, endotoxinas, citoquinas y péptidos, o por la acción de células enteroendocrinas y enterocromafines que son capaces de transmitir señales del lumen intestinal (Forssten et al., 2022; Margolis et al., 2021). Asimismo, la estimulación de este nervio presenta un importante efecto antiinflamatorio, sirviendo de protección frente a septicemias producidas por microorganismos (Dinan et al., 2015).

El papel del par craneal X en la comunicación cerebro-intestino se ha estudiado en algunos ensayos preclínicos mediante la vagotomía, proceso quirúrgico que consiste en

cortar el nervio vago. Debido a que los resultados de los estudios son variables en cuanto a alteraciones significativas en la conducta, se considera que el nervio vago tiene una acción parcial sobre la microbiota (Long Smith et al., 2020; Sarkar et al., 2016).

El tracto gastrointestinal es el único órgano hueco en el cuerpo humano que presenta su propio sistema nervioso, funcionando de manera independiente a cualquier entrada neuronal del SNC (Spencer y Hu, 2020). El SNE es la parte del SNA que controla las funciones gastrointestinales y se encuentra conectado al SNC mediante el nervio vago, permitiendo que el cerebro sea capaz de detectar el entorno intestinal (Forssten et al., 2022). El SNE es una red formada por unos 500 millones de neuronas que recubren el tracto intestinal desde el esófago hasta el ano (Sarkar et al., 2016). Está formado por miles de ganglios que forman dos plexos neuronales ganglionares, el plexo mientérico y el submucoso. Los ganglios que se encuentran en estos plexos están conectados a otros ganglios vecinos para facilitar una rápida conducción de las señales neuronales a lo largo del intestino (Spencer y Hu, 2020).

El SNE responde a la entrada de los receptores que provienen del tracto gastrointestinal y coordina diversas funciones en este órgano como la actividad del músculo liso, la secreción glandular y el control del esfínter. Además, gracias a esta conexión nerviosa, el intestino es capaz de adaptarse a variaciones ambientales como el estrés (Forssten et al., 2022), y aunque haya una pérdida masiva de neuronas entéricas, no se produce necesariamente una pérdida de función o motilidad intestinal (Spencer y Hu, 2020).

La microbiota presenta un efecto significativo sobre el desarrollo y las funciones del SNE. Así, un estudio con ratones libres de gérmenes demostró que sus neuronas mientéricas, las cuales podrían tener contacto con el microbioma debido a que se ubican cerca del lumen intestinal, presentaban bajos niveles de excitabilidad en comparación con el grupo control. Además, estos ratones presentaban una densidad nerviosa reducida, con menos nervios por ganglio (Sarkar et al., 2016)

Por último, se cree posible que exista la regulación inversa, de forma que el SNE contribuya a la formación del microbioma intestinal. Aunque esta teoría ha sido avalada por estudios preclínicos, todavía no se ha determinado si los resultados obtenidos se deben a efectos directos del SNE en la microbiota o simplemente se producen debido a un peristaltismo anormal (Margolis et al., 2021).

### 5.1.2. Sistema inmune.

El sistema inmune es esencial para que exista un equilibrio dinámico entre el cerebro y el intestino. Tanto el eje HPA, como el SNA y el SNE, interactúan de forma directa con el sistema inmune, considerándose al intestino un órgano inmune importante ya que provee una barrera defensiva entre los patógenos externos y el medio biológico interno (Foster et al., 2017). Así, el órgano inmune más grande del cuerpo humano está formado por los tejidos linfoides que se encuentran asociados al intestino, abarcando más del 70% del total, proporcionando una segunda barrera defensiva frente a patógenos, después de la capa mucosa del epitelio intestinal (Foster et al., 2017; Long-Smith, 2019). Por ello, la microbiota ejerce un papel fundamental en el desarrollo y el funcionamiento del sistema inmunitario periférico. Además, es esencial para el desarrollo y la maduración de las células inmunitarias del cerebro, siendo imprescindible en la configuración de la evolución neuroinmune en los primeros años de vida (Bambury et al., 2018; Forssten et al., 2022).

La inflamación es un proceso fisiológico ejecutado por el sistema inmunitario frente a la acción de patógenos o una lesión, cuya finalidad es proteger a nuestro organismo de una infección (Barrio et al., 2022). Entre los cambios biológicos relacionados con la inflamación, podemos destacar la actividad de las citoquinas, unas proteínas que se encargan de modular la respuesta inflamatoria. Se ha descubierto la existencia de un vínculo directo entre la infección y la función cerebral, ya que las citoquinas circulantes pueden acceder al cerebro mediante el transporte directo por la barrera hematoencefálica. La producción de citoquinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral alfa, TNF- $\alpha$ ) y el aumento de la inflamación periférica del SNC debido a una infección por microorganismos patógenos, pueden contribuir al desarrollo de numerosos trastornos psiquiátricos como la depresión, la ansiedad o el autismo (Barrio et al., 2022; Forssten et al., 2022; Long-Smith, 2019).

Otra de las razones por las que se considera que la microbiota tiene un papel crucial en los trastornos psiquiátricos mediante la modulación del sistema inmunológico es debido a que las señales microbianas impulsan el equilibrio entre las células T auxiliares y las células T reguladoras mediante, por ejemplo, la producción de metabolitos como el triptófano, los AGCC o la fructosa (Ouabbou et al., 2020).

Por último, las respuestas inflamatorias están relacionadas con un deterioro de la permeabilidad de la barrera intestinal. Una posible teoría es que la disbiosis promueve la aparición de un estado proinflamatorio en el intestino, permitiendo el paso de moléculas inflamatorias como lipooligosacáridos y aminoácidos al torrente sanguíneo, produciendo una desregulación del sistema inmunológico. Así, se considera que la disbiosis es capaz de ejercer un efecto negativo sobre el sistema inmune y el sistema nervioso (Ouabbou et al., 2020).

### 5.1.3. Señalización endocrina.

Durante la digestión se produce la liberación de hormonas gastrointestinales por parte de células enteroendocrinas especializadas (EEC, del inglés *Enteroendocrine Cells*). Las EEC, halladas en el epitelio intestinal, son estimuladas por subproductos bacterianos produciendo neuropéptidos como el péptido YY, el neuropéptido Y, la colecistoquinina, el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), el péptido similar al glucagón-2 (GLPA-2) o la sustancia P. Estas hormonas tienen como principal función, regular el vaciamiento gástrico, la motilidad intestinal, el apetito y el metabolismo post prandial de la glucosa. Por lo tanto, los microorganismos intestinales tienen cierta influencia en los comportamientos alimentarios y el apetito mediante la regulación de la síntesis de estas hormonas (Forssten et al., 2022; Foster et al., 2017).

Tras la secreción hormonal por las EEC, los neuropéptidos difunden por la lámina propia, ocupada por un gran número de células inmunes, y pasan al torrente sanguíneo o bien, ejercen sus efectos mediante receptores locales que se encuentran en las neuronas intrínsecas del SNE o mediante inervación neuronal extrínseca (Foster et al., 2017). Además, las hormonas gastrointestinales presentan receptores en distintas áreas del cerebro que se encargan de regular además del metabolismo energético y el hambre, el estrés, el comportamiento y la función cognitiva (Dai et al., 2022).

Por otro lado, las células L, ubicadas principalmente en el epitelio del íleon y el colon, secretan el GLP-1 en respuesta a los nutrientes que se generan en el intestino delgado durante el proceso de digestión y absorción. Estos péptidos se activan en la zona más distal del intestino por sustancias como los AGCC, ácidos biliares o productos metabólicos microbianos. La producción de AGCC puede estimular los colonocitos y las hormonas del intestino, y contribuir posteriormente a la activación del eje intestino-cerebro (Nishida et al., 2019). El GLP-1 puede interactuar con el eje HPA y el

sistema inmunológico. La señalización de sus receptores tiene una función neuroprotectora en el control de la resistencia a la insulina, la plasticidad sináptica y la neuroinflamación, produciendo una mejora de la función cognitiva en la memoria, el aprendizaje, la función ejecutiva y la atención. Incluso se ha sugerido que en humanos el GLP-1 puede llegar a reducir la ansiedad (Dai et al., 2022; Forssten et al., 2022).

Otro ejemplo de la relación de las hormonas intestinales, la microbiota y el estado de ánimo lo encontramos con el péptido YY, una hormona relacionada con la saciedad, que se libera conjuntamente con el GLP-1 por las células L, afectando al SNC al inhibir las neuronas orexigénicas que expresan el neuropéptido Y (Dai et al., 2022). La principal función del péptido YY es la regulación del apetito y la ingesta de energía. Asimismo, se ha descrito que reduce las respuestas de estrés y ansiedad mejorando el estado de ánimo (Forssten et al., 2022).

Recientemente, se ha descubierto una nueva vía de señalización potencial que parece señalar la existencia de una comunicación paracrina directa entre las EEC y las neuronas que se encuentran inervando el intestino delgado y el colon, actuando esta inervación neuroepitelial como un canal sensorial entre la microbiota del lumen intestinal y el SNC a través del SNE, y viceversa. Esto sugiere que podría haber una transferencia temporal de las señales sensoriales originadas en el lumen intestinal con una retroalimentación que modula a tiempo real a las EEC (Foster et al., 2017).

#### 5.1.4. Neurotransmisores

La neurotransmisión es el proceso que impulsa la transferencia de información entre las neuronas y sus dianas. La microbiota intestinal contribuye a dicha comunicación entre el intestino y el cerebro mediante la modulación del metabolismo del triptófano y la producción de neurotransmisores como la serotonina, la dopamina, el GABA, el glutamato o el ácido butírico, los cuales pueden tener un efector directo en el SNC (Forssten et al., 2022; Grajek et al., 2022).

El triptófano es un aminoácido esencial, siendo precursor de muchos agentes biológicos. En el tracto gastrointestinal, actúa como precursor de la serotonina, el ácido quinoínico y el ácido quinurénico (Dai et al., 2022; Dinan et al., 2015). La mayor parte del triptófano periférico se metaboliza a quinureína, una sustancia capaz de alterar el equilibrio de los neurotransmisores y que puede causar neuroinflamación contribuyendo al desarrollo de trastornos como la depresión (Vaghef-Mehrabany et al., 2020).

Por otra parte, la serotonina es una amina biógena producida el 95% de las veces en las células enterocromafines, mientras que el 5% restante se produce en las neuronas serotoninérgicas del SNC. De forma periférica, sus principales funciones son la regulación de la secreción gastrointestinal, la motilidad y la percepción del dolor. Sin embargo, en el SNC, las vías de señalización de este neurotransmisor están involucradas en regular el estado de ánimo y la actividad cognitiva (Foster et al., 2017).

La dopamina, por su parte, tiene un papel esencial en la cognición, la motivación y los movimientos motores voluntarios tanto periféricos como centrales. La biodisponibilidad de la dopamina es muy importante para que haya un funcionamiento normal del cerebro y una protección contra la aparición de enfermedades neurológicas (Zhu et al., 2022).

Por otro lado, el GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio en el SNC. Sus principales funciones están relacionadas con la neuroprotección, tiene un efecto antiinflamatorio, antioxidante y antidiabético (Dinan et al., 2015; Forssten et al., 2022). Además, actúa como un hepato y renoprotector y tiene acción antidepresiva y antiinsomnio (Forssten et al., 2022). Tanto el GABA como la serotonina ejercen su efecto en el cerebro, principalmente a través del nervio vago, ya que no pueden cruzar fácilmente la barrera hematoencefálica. Se ha demostrado que la microbiota intestinal puede ejercer efecto en el sistema GABA a través del nervio vago intestinal y modular funciones cognitivas y conductuales relacionadas con el estrés en pacientes con trastorno bipolar (Dai et al., 2022; Vaghef-Mehrabany et al., 2020).

Por último, el glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del SNC y modulador del metabolismo intestinal. El glutamato luminal puede activar aferentes vagales que influyen directa o indirectamente en áreas del cerebro como el sistema límbico, el hipotálamo y los ganglios basales (Dai et al., 2022). El glutamato y el GABA son neurotransmisores esenciales para un correcto desarrollo cognitivo, por lo que debe existir un equilibrio entre ellos. La pérdida de este equilibrio puede conllevar a la aparición de individuos ansiosos con un control cognitivo menor, influyendo en la capacidad de regulación emocional (Johnstone et al., 2021).

## **6. PSICOBÍOTICOS.**

Los psicobióticos se han considerado en los últimos años un medio potencial para regular la comunicación bidireccional entre el tracto gastrointestinal y el SNC, a través del eje MGBA (Tremblay et al., 2021). Existen evidencias que muestran efectos psicotrópicos por parte de los psicobióticos sobre trastornos como la depresión, el estrés o la ansiedad (Cheng et al., 2019). Esto es debido a que pueden influir en los neurotransmisores y proteínas a través de la producción de compuestos neuroactivos como el GABA, el glutamato o la serotonina (Sakkaa et al., 2022).

En la búsqueda de estos probióticos, los estudios se centran mayoritariamente en las cepas bacterianas que secretan triptófano y AGCC, o que ejercen algún efecto en el eje HPA y la vía de respuesta inflamatoria, ya que estos parámetros se han visto alterados en pacientes que sufren trastornos psicológicos, especialmente en el caso de la depresión y la ansiedad (Bambury et al., 2018). Uno de los mecanismos en los que se basa la terapia psicobiótica es en su capacidad de mitigar la inflamación de bajo grado, reduciendo las concentraciones circulantes de las citoquinas proinflamatorias. Estas citoquinas pueden aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica permitiendo el acceso de patógenos, además de modificar las concentraciones de algunos neurotransmisores (serotonina, dopamina, glutamato) alterando la comunicación cerebral (Sarkar et al., 2016).

El método más empleado para la identificación eficiente de nuevos psicobióticos consiste en caracterizar y analizar las bacterias conocidas por sus efectos beneficiosos, evaluándose las cepas individuales que tengan propiedades probióticas para poder revelar la descripción genética de los fenotipos beneficiosos (Bambury et al., 2018).

Los psicobióticos que se han descubierto pertenecen mayoritariamente a las bacterias del ácido láctico (Liang, 2018). Concretamente, la suplementación con algunos probióticos de las familias Bifidobacteriaceae o Lactobacillaceae, ha demostrado restaurar la integridad de la barrera intestinal y disminuir la permeabilidad producida por el estrés en ratones y ratas (Sarkar et al., 2016). La familia Bifidobacteriaceae se vincula con la expresión del neurotransmisor GABA en el cerebro, mientras que la familia Lactobacillaceae está relacionada con la síntesis de GABA pero también de acetilcolina (Cohen Kadosh et al., 2021). Los psicobióticos más estudiados y utilizados en la actualidad se encuentran recogidos en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Efecto de algunas de las cepas psicobióticas más estudiadas.

Género	Cepa	Efecto	Referencia
<i>Lactocaseibacillus</i>	<i>Lactocaseibacillus paracasei</i> Shirota (antes <i>L. casei</i> Shirota)	Reducción de los síntomas depresivos y mejora de la calidad del sueño en personas con trastorno bipolar y trastorno depresivo.	Otaka et al., 2021
	<i>L. paracasei</i> LPC37	Reducción del cortisol hasta niveles normales y mejora significativa de los síntomas en adultos con estrés crónico.	Patterson et al., 2020
<i>Lactobacillus</i>	<i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305	Mejora de los síntomas clínicos asociados al estrés en adultos jóvenes sanos y pacientes con síndrome del intestino irritable mediante una administración a corto plazo.	Nishida et al., 2019
	<i>L. rhamnosus</i> GG	Mejora la disfunción de la barrera intestinal al inhibir el potencial de acción de las citoquinas proinflamatorias.	Sarkar et al., 2016
	<i>L. plantarum</i> P8	Alivio del estrés y la ansiedad. Mejora de la memoria y la cognición.	Lew et al., 2019
	<i>L. plantarum</i> PS128	Mayor concentración y disminución de la compulsividad en niños con Trastorno del Espectro Autista (TEA). Alivio de la muerte neuronal dopaminérgica en modelos de ratones con Parkinson.	Liao et al., 2020
<i>Bifidobacterium</i>	<i>Bifidobacterium bifidum</i> R0071	Capacidad inmunomoduladora al reducir la incidencia o el tiempo de resfriados en estudiantes con estrés psicológico. Disminución de los episodios de diarrea en situaciones de estrés.	Langkamp-Henken et al., 2015
	<i>B. breve</i> A1	Mejora de la memoria a corto plazo, orientación y lenguaje en personas con problemas de memoria.	Kobayashi et al., 2019
	<i>B. infantis</i> 35624	Aumento de las concentraciones de interleucina 10.	Sarkar et al., 2016
	<i>B. longum</i> NCC3001	Acción antidepresiva.	Pinto-Sánchez et al., 2017
	<i>B. longum</i> 1714	Reducción de la fatiga mental, el estrés y mejora en ciertos casos de la memoria en personas sometidas a estrés físico o psicológico.	Allen et al., 2016

## **7. ESTUDIOS PRECLÍNICOS Y CLÍNICOS.**

La mayor parte de la investigación de los psicobióticos se basa, en primera instancia, en estudios preclínicos mediante modelos de roedores en los que se inducen trastornos mentales, y posteriormente se les realizan pruebas de comportamiento para evaluar factores como la motivación, ansiedad o depresión. Los psicobióticos que se administran a estos roedores con enfermedades o trastornos psiquiátricos nos proporcionan una visión clínica temprana de las enfermedades del ser humano (Sarkar et al., 2016). Con estos modelos, es posible llevar a cabo estudios relacionados con el microbioma intestinal en un entorno experimental controlado, además de permitir el desarrollo de hipótesis mecánicas. El uso de roedores se justifica con que los órganos del tracto gastrointestinal de estos animales son similares a los del ser humano y presentan altas tasas de reproducción y un ciclo de vida corto (Forssten et al., 2022).

El siguiente paso es la realización de ensayos clínicos en humanos, gracias a los cuales se han descubierto algunos beneficios de los psicobióticos en la salud mental (Sharma et al., 2021).

### **7.1. Enfermedad de Alzheimer.**

Se ha documentado que los pacientes con EA presentan una microbiota intestinal diferente en comparación con la de las personas sanas, con la disminución del filo Firmicutes, el aumento del filo Bacteroidetes y la disminución del género *Bifidobacterium* (Sharma et al., 2021).

#### Estudio preclínico:

Se realizó un estudio en ratones a los que se les inyectó en el hipocampo el péptido beta amiloide (A $\beta$ 1-42), el cual supone uno de los modelos de estudio más útiles de la EA en animales, mostrando en los ensayos de comportamiento características particulares como déficits cognitivos. Se evaluaron los efectos protectores de cinco cepas de *B. breve* (*B. breve* NMG, *B. breve* MY, *B. breve* CCFM1025, *B. breve* XY y *B. breve* WX) frente al deterioro cognitivo mediante la repetición post tratamiento de estos ensayos de comportamiento (Zhu et al., 2021).

Los ratones tratados con las cepas *B. breve* CCFM1025 y MY, obtuvieron mejores resultados en todas las pruebas de comportamiento, al igual que lo que se había

observado en estudios previos con cepas probióticas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Además, se encontró un aumento de la concentración del neurotransmisor factor neurotrófico del cerebro, esencial para el aprendizaje, la función cognitiva y la plasticidad sináptica en todos los casos excepto con la administración de la cepa MY. Tras el estudio, se llegó a la conclusión de que *B. breve* CCFM1025 y WX presentan efectos especialmente marcados sobre la neuroinflamación y el alivio del deterioro cognitivo a través del eje MGBA. Por lo tanto, se ha revelado la capacidad potencial de estas cepas de *B. breve* para retrasar la progresión de la EA y atenuar la disfunción cognitiva (Zhu et al., 2021).

#### Estudios clínicos:

Estudios realizados en humanos han demostrado que la EA está estrechamente unida a la inflamación impulsada por la microbiota intestinal. La disbiosis presente en pacientes con esta enfermedad puede contribuir a que haya un aumento de bacterias proinflamatorias, entre las que se incluyen los géneros *Escherichia* y *Shigella*, y una disminución de aquellas con actividad antiinflamatoria. Sin embargo, la evidencia de efectos por parte de los probióticos en ensayos clínicos es limitada (Cheng et al., 2019).

En un ensayo clínico, Agahi et al. (2018) investigaron el efecto que tenía la administración de un suplemento probiótico en pacientes con EA grave. Los resultados obtenidos mostraron que estos pacientes en fase avanzada de la enfermedad eran insensibles a la suplementación con probióticos (Cheng et al., 2019).

En otro estudio de intervención exploratoria se utilizó una formulación multicepa: *Lactobacillus casei* W56, *Lactococcus lactis* W19, *Lactobacillus acidophilus* W22, *Bifidobacterium lactis* W52, *L. paracasei* W20, *L. plantarum* W62, *B. lactis* W52, *B. bifidum* W23 y *Lactobacillus salivarius* W24 en pacientes con EA. Se observó que la composición microbiana intestinal y el metabolismo del triptófano en el suero de los pacientes estuvieron influenciados por esta formulación, produciéndose un aumento en la concentración de quineurina sérica por la descomposición del triptófano y un aumento de la concentración de neopterina, un biomarcador del sistema inmune. Esto sugiere la activación de macrófagos o células dendríticas las cuales podrían ser capaces de eliminar los agregados amiloides y células dañadas. Sin embargo, una activación inmune muy intensa también podría suponer la disfunción de la barrera intestinal estimulándose aún más los procesos neurodegenerativos (Cheng et al., 2019).

## **7.2. Enfermedad de Parkinson.**

### Estudios preclínicos:

Liao et al. (2020) simulaban en ratones macho un modelo similar a la enfermedad del Parkinson inducido por la 1 metil-4-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridina (MFTP), y evaluaron los efectos de *L. plantarum* PS128. La administración de este probiótico demostró ejercer un efecto neuroprotector ya que produjo una disminución de los déficits motores y una protección de las neuronas dopaminérgicas de la vía nigroestriatal. Además, el tratamiento psicobiótico promovió factores neuroprotectores endógenos en el cerebro del ratón, y produjo una disminución de la neuroinflamación producida por la MFTP.

En este estudio se demostró que la ingestión del suplemento mejoró los elevados niveles de corticosterona periférica inducida por la MFTP, lo que significa que este probiótico es capaz de mejorar la disfunción del eje HPA en ratones. Asimismo, se observó que los ratones tratados con PS128 mostraron mejoras en la neurotoxicidad del MFTP, por lo que parece tener un efecto directo de protección sobre el SNC (Liao et al., 2020).

### Estudios clínicos:

En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego se administró una formulación probiótica compuesta por *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus fermentum*, *L. acidophilus* y *B. bifidum*, durante 12 semanas a 30 sujetos de entre 50 a 90 años con enfermedad de Parkinson. Otros 30 pacientes recibieron placebo. El grupo de pacientes que consumieron el suplemento presentó una puntuación más baja en la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad del Parkinson en comparación con el grupo al que se le había administrado el placebo (Cheng et al., 2019; Leblhuber et al., 2018).

En otro estudio realizado durante 12 semanas con sujetos con enfermedad de Parkinson se observó que aquellos que habían tomado el tratamiento probiótico anterior mostraban una expresión menor significativamente de IL-1, IL-8 y factor de necrosis tumoral alfa en comparación con el control con placebo (Cheng et al., 2019).

## **7.3. Esquizofrenia.**

Se han realizado escasos ensayos sobre el impacto de la microbiota intestinal y el uso de psicobióticos para tratar la esquizofrenia. Sin embargo, se ha descubierto de forma

preliminar que la presencia de la levadura *Candida albicans* puede producir peores síntomas psiquiátricos en hombres con esquizofrenia (Long-Smith et al., 2020).

#### Estudios preclínicos:

El modelo de roedores MIA se utiliza para el estudio de trastornos del neurodesarrollo como la esquizofrenia o el TEA, ya que presenta deficiencias en las interacciones sociales, tienden a realizar comportamientos repetitivos y a tener una comunicación reducida. Un estudio con roedores MIA demostró que la administración de *Bacteroides fragilis* corrigió la disfunción de la permeabilidad intestinal y revirtió los déficits en comportamientos comunicativos y otros comportamientos similares a la ansiedad (Kelly et al., 2021).

Por otra parte, el trasplante fecal de pacientes con esquizofrenia en ratones libres de gérmenes indujo fenotipos de comportamiento esquizofrénico en los roedores y produjo una alteración de la señalización del glutamato (Long-Smith et al., 2020).

#### Estudios clínicos

En un estudio reciente, se administró *B. breve* A-1 a pacientes con esquizofrenia durante 4 semanas y se observó una mejora en la ansiedad, depresión y en las puntuaciones de la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS, del inglés *Positive and Negative Syndrome Scale*), un instrumento utilizado para valorar la sintomatología en pacientes con esta enfermedad. Además, se realizó una medición de los niveles de interleucinas y los autores sugirieron que las mejoras de los síntomas podrían explicarse debido al rol de la IL-22 y el factor de necrosis tumoral en la barrera intestinal (Liu et al., 2021).

Por otra parte, Ghaderi et al. (2019) realizaron un tratamiento con Vitamina D y una mezcla probiótica de *B. bifidum*, *L. acidophilus*, *L. fermentum* y *L. reuteri* durante 12 semanas, observándose una reducción en las anomalías metabólicas, una disminución de la inflamación y mejores puntuaciones en el PANSS (Liu et al., 2021).

### **7.4. Trastorno depresivo y ansiedad.**

En los últimos años se han realizado un gran número de estudios que muestran que los pacientes que sufren de trastorno depresivo mayor, presentan una composición microbiana del intestino alterada en comparación de controles sanos, aunque la naturaleza de las alteraciones en cada ensayo es diversa (Margolis et al., 2021).

### Estudios preclínicos:

En un ensayo preclínico se pudo demostrar que la administración de *L. plantarum* WLPL04 alivió los comportamientos ansiosos y depresivos, así como la disfunción cognitiva producida por un estrés crónico en ratones. Además, este probiótico revirtió la disbiosis microbiana presente en los roedores estresados (Forssten et al., 2022).

A un grupo de ratones Balb/c con ansiedad innata pero sanos, se les administró *B. longum* 1714, y a otro grupo, Escitalopram, un fármaco antidepresivo. Ambos tratamientos produjeron una reducción de los comportamientos compulsivos y similares a la ansiedad. Sin embargo, en pruebas posteriores se demostró que la cepa probiótica redujo el comportamiento ansioso y la depresión de forma más eficiente que el fármaco, por lo que los autores concluyeron que esta cepa podría ser considerada un psicobiótico candidato para ensayos clínicos (Forssten et al., 2022).

### Estudios clínicos:

A pesar de que los estudios clínicos aún no han sido capaces de evaluar si los probióticos o los prebióticos pueden ser exitosos para el tratamiento del trastorno depresivo, existen ensayos que han documentado efectos beneficiosos de estos en individuos sanos (Foster et al., 2017). Así, Steenberg et al. (2015) administraron una formulación probiótica compuesta por varias especies de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, y observaron una reducción del procesamiento cognitivo del estado de ánimo triste y una disminución de los sentimientos agresivos en individuos sanos (Foster et al., 2017). Por otro lado, Messaoudi et al. (2011) realizaron un estudio sobre individuos sanos a los que se les administró una formulación de *L. helveticus* y *B. longum* con la que se observó la reducción de la angustia psicológica y síntomas conductuales relacionados con la ansiedad (Foster et al., 2017).

## **8. PERSPECTIVAS DE FUTURO.**

La microbiota intestinal es uno de los factores más importantes relacionados con el mantenimiento de la salud y la enfermedad del huésped. Hay una creciente evidencia que sugiere que la disbiosis intestinal está relacionada con el desarrollo y la progresión de enfermedades neurodegenerativas y trastornos psicológicos (Zhu et al., 2022).

Los avances en este campo se deben principalmente a la evolución de técnicas biotecnológicas cada vez más potentes como la metagenómica y la metatranscriptómica, además de nuevos enfoques bioinformáticos que integran la multiómica de datos microbianos con datos del huésped. Estos avances, buscan caracterizar mejor la estructura, función y las contribuciones de los diferentes taxones individuales de la comunidad microbiana, así como a las grandes comunidades de virus que forman el viroma y de hongos que forman el micobioma, hasta hace poco ignorados debido a limitaciones tecnológicas (Martin et al., 2018).

Sin embargo, pese a los importantes progresos del conocimiento de la interacción entre el microbioma intestinal y el SNC en la última década, todavía existen dudas frente a su relevancia en la patogenia, fisiopatología y el tratamiento de los trastornos cerebrales humanos, por lo que se debe mantener cierta precaución al extrapolar los hallazgos obtenidos en modelos de roedores (Martin et al., 2018). Esto se justifica principalmente porque los órganos de los roedores no son anatómicamente idénticos a los del ser humano. Además, a pesar de que hay muchos géneros bacterianos comunes en el tracto gastrointestinal de ambos, únicamente el 4% de los genes bacterianos comparten la misma identidad. Por lo tanto, la traducción de las investigaciones del microbioma de modelos preclínicos a clínicos es todavía un gran desafío (Forssten et al., 2022).

Por otro lado, aún se desconocen algunos aspectos de la vía de actuación de los probióticos. A pesar de que la mayoría de ellos se consideran seguros, algunos pueden requerir ciertas precauciones si se aplican para el tratamiento de pacientes con sistemas inmunológicos comprometidos, intestino permeable o enfermedades críticas (Sharma et al., 2021).

También existen limitaciones en los estudios que se han realizado hasta el momento. Por ejemplo, una gran cantidad de ellos utilizan formulaciones de múltiples cepas con distintas dosis, por lo que concluir un efecto general de estos psicobióticos sería un juicio precipitado en la actualidad, ya que no se espera que todos los psicobióticos compartan el mismo principio de acción (Tremblay et al., 2021; Vaghef-Mehrabany et al., 2020). Asimismo, debería cuestionarse si el efecto de éstos está sujeto a otros factores como la dieta, el genotipo, el sexo y la edad, ya que no se tuvo en cuenta en muchos de los estudios (Vaghef-Mehrabany et al., 2020).

Estas limitaciones deben utilizarse para estimular nuevos estudios, en los que se exploren cuestiones conceptuales y técnicas que aborden desde si los efectos de los psicobióticos son sensibles a la dosis, cuanto tiempo tras la ingestión tardan en producir efectos significativos o si producen cambios a largo plazo en el SNC, hasta por qué algunas cepas microbianas son capaces de producir efectos y otras no (Sarkar et al., 2016).

Para poder abordar estas incógnitas, existe una necesidad urgente de ensayos longitudinales en humanos a gran escala y altamente controlados que muestren las causas y secuelas de la disbiosis intestinal así como los efectos de cada cepa probiótica (Martin et al., 2018). Asimismo, es necesario que en los estudios se midan características relacionadas con la actividad psicobiótica como la capacidad de estos microorganismos para producir AGCC y triptófano, su acción antiinflamatoria y el efecto que ejercen sobre la barrera intestinal (Sharma et al., 2021).

Con más datos esperanzadores por venir, es de esperar que los psicobióticos se conviertan en los próximos años, en productos potencialmente utilizados como terapia para varios trastornos del SNC con menos efectos secundarios que los fármacos actuales (Sharma et al., 2021).

## **9. CONCLUSIONES.**

1. Existe una conexión entre la microbiota intestinal y el cerebro a través del eje MGBA, mediante la cual los microorganismos del intestino pueden tener cierta influencia en el desarrollo y la patogenia de distintas enfermedades mentales.
2. Existe cierta evidencia de los efectos positivos que ejercen los psicobióticos en enfermedades y trastornos psiquiátricos como la enfermedad del Parkinson, la EA, en trastornos depresivos, la esquizofrenia o la ansiedad.
3. Algunas cepas bacterianas, de forma individual o en formulaciones con múltiples cepas, especialmente de los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, han demostrado mejorar las funciones del SNC mediante la modulación del nervio vago, la respuesta inflamatoria, el eje HPA y los neurotransmisores. Así, se han descrito mejoras en el estado de ánimo, en funciones cognitivas y en la respuesta al estrés.

4. La mayoría de estudios preclínicos y clínicos realizados hasta el momento presentan ciertas limitaciones como tamaños muestrales insuficientes, herramientas para la evaluación del efecto de los psicobióticos en el estado de ánimo muy dispares, o la ausencia de evaluación de factores como la edad, el sexo o la dieta.
5. Es necesaria la realización de estudios longitudinales y con un mayor número de individuos para poder comprobar la efectividad de los psicobióticos y conocer sus mecanismos de acción.

## **CONCLUSIONS.**

1. Gut microbiota and brain are connected through the MGBA, with gut microbiota probably having some influence over the development and pathogenesis of different mental pathologies.
2. There is some evidence about the effects of psychobiotics on some psychiatric disorders such as Parkinson's disease, Alzheimer's disease, depression disorder, schizophrenia, or anxiety.
3. Some bacterial strains, either alone or in a multiple strain formulation, especially the genera *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* have been shown to improve central nervous system function by modulating the vagus nerve, the inflammatory response, the HPA axis, and neurotransmitters. Thus, they have improved mood, cognitive functions, and stress response.
4. Most of the preclinical and clinical studies carried out have certain limitations such as insufficient sample sizes, different tools to evaluate the effect of psychobiotics on mood, or have not analysed factors such as age, sex or diet.
5. It is necessary to carry out longitudinal studies with a higher number of individuals in order to verify the efficacy of psychobiotics and to effectively know their action mechanisms.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

- Agahi, A., Hamidi, G. A., Daneshvar, R., Hamdieh, M., Soheili, M., Alinaghypour, A., et al.** 2018. Does severity of Alzheimer's disease contribute to its responsiveness to modifying gut microbiota? A double blind clinical trial. *Frontiers in Neurology* **9**: 662.
- Allen, A. P., Hutch, W., Borre, Y. E., Kennedy, P. J., Temko, A., Boylan, G., et al.** 2016. *Bifidobacterium longum* 1714 as a translational psychobiotic: modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. *Translational Psychiatry* **6**: e939-e939.
- Bambury, A., Sandhu, K., Cryan, J. F. y Dinan, T. G.** 2018. Finding the needle in the haystack: systematic identification of psychobiotics. *British Journal of Pharmacology* **175**: 4430-4438.
- Barrio, C., Arias-Sanchez, S. y Martin-Monzon, I.** 2022. The gut microbiota-brain axis, psychobiotics and its influence on brain and behaviour: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology* **137**: 105640.
- Bonaz, B., Bazin, T. y Pellissier, S.** 2018. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. *Frontiers in Neuroscience* **12**: 49.
- Breijyeh, Z. y Karaman, R.** 2020. Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment. *Molecules* **25**: 5789.
- Cheng, L. H., Liu, Y. W., Wu, C. C., Wang, S., y Tsai, Y. C.** 2019. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *Journal of Food and Drug Analysis* **27**: 632-648.
- Chen, Y., Zhou, J. y Wang, L.** 2021. Role and mechanism of gut microbiota in human disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* **11**: 625913.
- Cohen Kadosh, K., Basso, M., Knytl, P., Johnstone, N., Lau, J. Y., y Gibson, G. R.** 2021. Psychobiotic interventions for anxiety in young people: a systematic review and meta-analysis, with youth consultation. *Translational Psychiatry* **11**: 352.
- Dai, W., Liu, J., Qiu, Y., Teng, Z., Li, S., Yuan, H. et al.** 2022. Gut microbial dysbiosis and cognitive impairment in bipolar disorder: Current evidence. *Frontiers in Pharmacology* **13**: 893567.
- Dinan, T. G., Stanton, C. y Cryan, J. F.** 2013. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biological Psychiatry* **74**: 720-726.
- Dinan, T. G., Stilling, R. M., Stanton, C. y Cryan, J. F.** 2015. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior. *Journal of Psychiatric Research* **63**: 1-9.
- Donati Zeppa, S., Ferrini, F., Agostini, D., Amatori, S., Barbieri, E., et al.** 2022. Nutraceuticals and physical activity as antidepressants: The central role of the gut microbiota. *Antioxidants* **11**: 236.
- Forssten, S. D., Ouwehand, A. C., Griffin, S. M., y Patterson, E.** 2022. One giant leap from mouse to man: The microbiota-gut-brain axis in mood disorders and translational challenges moving towards human clinical trials. *Nutrients* **14**: 568.
- Foster, J. A., Rinaman, L., y Cryan, J. F.** 2017. Stress and the gut-brain axis: regulation by the microbiome. *Neurobiology of Stress* **7**: 124-136.
- Ghaderi, A., Banafshe, H. R., Mirhosseini, N., Moradi, M., Karimi, M. A., et al.** 2019. Clinical and metabolic response to vitamin D plus probiotic in schizophrenia patients. *BMC psychiatry* **19**: 1-10.
- Gibson, G. R., Hutkins, R., Sanders, M. E., Prescott, S. L., Reimer, R. A., et al.** 2017. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature reviews. Gastroenterology and Hepatology* **14**: 491-502.
- Grajek, M., Krupa-Kotara, K., Bialek-Dratwa, A., Sobczyk, K., Grot, M. et al.** 2022. Nutrition and mental health: A review of current knowledge about the impact of diet on mental health. *Frontiers in Nutrition* **9**: 943998.
- Gualtieri, P., Marchetti, M., Cioccoloni, G., De Lorenzo, A., Romano, L., et al.** 2020. Psychobiotics regulate the anxiety symptoms in carriers of allele A of IL-1 $\beta$  gene: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Mediators of Inflammation* **2020**: 2346126

- Johnstone, N., Milesi, C., Burn, O., van den Bogert, B., Nauta, A. et al.** 2021. Anxiolytic effects of a galacto-oligosaccharides prebiotic in healthy females (18–25 years) with corresponding changes in gut bacterial composition. *Scientific Reports* **11**: 8302.
- Kandola, A., Vancampfort, D., Herring, M., Rebar, A., Hallgren, M., Firth, J., y Stubbs, B.** 2018. Moving to beat anxiety: epidemiology and therapeutic issues with physical activity for anxiety. *Current Psychiatry Reports* **20**: 1-9.
- Kelly, J. R., Minuto, C., Cryan, J. F., Clarke, G., y Dinan, T. G.** 2021. The role of the gut microbiome in the development of schizophrenia. *Schizophrenia Research* **234**: 4-23.
- Kobayashi, Y., Kuhara, T., Oki, M. y Xiao, J. Z.** 2019. Effects of *Bifidobacterium breve* A1 on the cognitive function of older adults with memory complaints: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Beneficial Microbes* **10**: 511-520.
- Langkamp-Henken, B., Rowe, C. C., Ford, A. L., Christman, M. C., Nieves, C., Khouri, L., et al.** 2015. *Bifidobacterium bifidum* R0071 results in a greater proportion of healthy days and a lower percentage of academically stressed students reporting a day of cold/flu: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *British Journal of Nutrition* **113**: 426-434.
- Leblhuber, F., Steiner, K., Schuetz, B., Fuchs, D. y Gostner, J. M.** 2018. Probiotic supplementation in patients with Alzheimer's dementia - an explorative intervention study. *Current Alzheimer research* **15**: 1106–1113.
- Lew, L. C., Hor, Y. Y., Yusoff, N. A. A., Choi, S. B., Yusoff, M. S. B., Roslan, N. S., et al.** 2019. Probiotic *Lactobacillus plantarum* P8 alleviated stress and anxiety while enhancing memory and cognition in stressed adults: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Nutrition* **38**: 2053–2064.
- Liang, S., Wu, X., Hu, X., Wang, T., y Jin, F.** 2018. Recognizing depression from the microbiota–gut–brain axis. *International Journal of Molecular Sciences* **19**: 1592.
- Liao, J. F., Cheng, Y. F., You, S. T., Kuo, W. C., Huang, C. W., Chiou, J. J. et al.** 2020. *Lactobacillus plantarum* PS128 alleviates neurodegenerative progression in 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced mouse models of Parkinson's disease. *Brain, Behavior, and Immunity* **90**: 26-46.
- Liu, JC, Gorbovs kaya, I., Hahn, MK y Müller, DJ.** 2021. The gut microbiome in schizophrenia and the potential benefits of prebiotic and probiotic treatment. *Nutrients* **13**: 1152.
- Logan, A. C.** 2015. Dysbiotic drift: mental health, environmental grey space, and microbiota. *Journal of Physiological Anthropology* **34**: 1-16.
- Long-Smith, C., O'Riordan, K. J., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T. G. y Cryan, J. F.** 2020. Microbiota-gut-brain axis: new therapeutic opportunities. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* **60**: 477-502.
- Margolis, K. G., Cryan, J. F., y Mayer, E. A.** 2021. The microbiota-gut-brain axis: from motility to mood. *Gastroenterology* **160**: 1486-1501.
- Martin, C. R., Osadchiy, V., Kalani, A. y Mayer, E. A.** 2018. The brain-gut-microbiome axis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology* **6**: 133-148.
- Messaoudi, M., Violle, N., Bisson, J. F., Desor, D., Javelot, H. y Rougeot, C.** 2011. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. *Gut microbes* **2**: 256-261.
- Milani, C., Duranti, S., Bottacini, F., Casey, E., Turroni, F., Mahony, J. y Ventura, M.** 2017. The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* **81**: e00036.
- Nishida, K., Sawada, D., Kuwano, Y., Tanaka, H., y Rokutan, K.** 2019. Health benefits of *Lactobacillus gasseri* CP2305 tablets in young adults exposed to chronic stress: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrients* **11**: 1859.
- OMS.** 2011. Depresión [en línea] [consulta: febrero 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>.

- OMS.** 2001. Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria.
- Otaka, M., Kikuchi-Hayakawa, H., Ogura, J., Ishikawa, H., Yomogida, Y., Ota, M. et al.** 2021. Effect of *Lactocaseibacillus paracasei* strain Shirota on improvement in depressive symptoms, and its association with abundance of Actinobacteria in gut microbiota. *Microorganisms* **9**: 1026.
- Ouabbou, S., He, Y., Butler, K. y Tsuang, M.** 2020. Inflammation in mental disorders: is the microbiota the missing link? *Neuroscience Bulletin* **36**: 1071-1084.
- Owen, M. J., Sawa, A., y Mortensen, P. B.** 2016. Schizophrenia. *Lancet* **388**: 86–97.
- Patterson, E., Griffin, SM, Ibarra, A., Ellsiepen, E. y Hellhammer, J.** 2020. *Lactocaseibacillus paracasei* Lpc-37 improves psychological and physiological markers of stress and anxiety in healthy adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled and parallel clinical trial (the Sisu study). *Neurobiology of Stress* **13**: 100277.
- Pinto-Sánchez, M. I., Hall, G. B., Ghajar, K., Nardelli, A., Bolino, C., Lau, J. T., et al.** 2017. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **153**: 448-459.
- Sakkaa, S. E., Zaghoul, E. H., y Ghanem, K. M.** 2022. Psychobiotic potential of gamma-aminobutyric acid-producing marine *Enterococcus faecium* SH9 from marine shrimp. *Probiotics and Antimicrobial Proteins* **14**: 934-946.
- Sarkar, A., Lehto, S. M., Harty, S., Dinan, T. G., Cryan, J. F. y Burnet, P. W.** 2016. Psychobiotics and the manipulation of bacteria–gut–brain signals. *Trends in Neurosciences* **39**: 763-781.
- Sebastián, J. J. y Sánchez, C.** 2018. De la flora intestinal al microbioma. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* **110**: 51-56.
- Sharma, R., Gupta, D., Mehrotra, R. y Mago, P.** 2021. Psychobiotics: The next-generation probiotics for the brain. *Current Microbiology* **78**: 449-463.
- Silva, Y. P., Bernardi, A. y Frozza, R. L.** 2020. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. *Frontiers in Endocrinology* **11**: 25.
- Spencer, N. J. y Hu, H.** 2020. Enteric nervous system: sensory transduction, neural circuits and gastrointestinal motility. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* **17**: 338-351.
- Steenbergen, L., Sellaro, R., van Hemert, S., Bosch, J. A. y Colzato, L. S.** 2015. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain, behavior, and immunity* **48**: 258-264.
- Tolosa, E., Garrido, A., Scholz, S. W. y Poewe, W.** 2021. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* **20**: 385-397.
- Tremblay, A., Lingrand, L., Maillard, M., Feuz, B. y Tompkins, T. A.** 2021. The effects of psychobiotics on the microbiota-gut-brain axis in early-life stress and neuropsychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* **105**: 110142.
- Vaghef-Mehrabany, E., Maleki, V., Behrooz, M., Ranjbar, F., y Ebrahimi-Mameghani, M.** 2020. Can psychobiotics “mood” ify gut? An update systematic review of randomized controlled trials in healthy and clinical subjects, on anti-depressant effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Clinical Nutrition* **39**: 1395-1410.
- Zhu, M., Liu, X., Ye, Y., Yan, X., Cheng, Y., Zhao, L. et al.** 2022. Gut Microbiota: A novel therapeutic target for Parkinson’s disease. *Frontiers in Immunology* **13**: 937555.
- Zhu, G., Zhao, J., Zhang, H., Chen, W. y Wang, G.** 2021. Administration of *Bifidobacterium breve* improves the Brain Function of A $\beta$ 1-42-Treated Mice via the Modulation of the Gut Microbiome. *Nutrients* **13**: 1602.