

# Efectos moduladores de la microbiota intestinal en el sistema nervioso central: papel del intestino en la salud y la enfermedad neuropsiquiátrica

M. Longoni Merino

Farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Mútua Terrassa. Terrassa (Barcelona)

## RESUMEN

La relación entre la microbiota intestinal y el sistema nervioso central es algo conocido desde hace tiempo. Cada vez se publican más trabajos sobre la participación de la microbiota y sus metabolitos en la etiopatogenia de enfermedades neurodegenerativas, síndrome del intestino irritable, autismo, esquizofrenia y depresión. Esta relación, conocida como eje microbiota-intestino-cerebro, implica a varias rutas aferentes y eferentes, así como al nervio vago y al eje hipotálamo-pituitaria-adrenal, e interactúa a través de los sistemas inmunitario, neuroendocrino y neuronal. La microbiota tiene influencia en nuestro cerebro e intestino a través de la secreción de sustancias neuroactivas (serotonina, noradrenalina, dopamina, glutamato y ácido gamma-aminobutírico), y también puede alterar el funcionamiento cerebral de forma indirecta a través de cambios en el estado inflamatorio e inmune, produciendo citoquinas proinflamatorias. La disbiosis o desequilibrio de la microbiota normal en el tracto intestinal puede llevar a ciertos trastornos mentales, como depresión y ansiedad.

**Palabras clave:** Microbiota intestinal, enfermedad, eje microbiota-intestino-cerebro, disbiosis.

## ABSTRACT

The relationship between the gut microbiota and the central nervous system has been known for a long time. Every time more papers are published on the participation of the microbiota and its metabolites in the etiopathogenesis of neurodegenerative diseases, irritable bowel syndrome, autism, schizophrenia and depression. Known as the microbiota-gut-brain axis, this relationship involves various afferent and efferent pathways, as well as the vagus nerve and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and interacts through the immune, neuroendocrine, and neuronal systems. Our microbiota influences our brain and intestine through the secretion of neuroactive substances, such as serotonin, norepinephrine, dopamine, glutamate, and gamma-aminobutyric acid, and can also alter brain function indirectly through changes in the inflammatory state and immune, producing proinflammatory cytokines. Dysbiosis or imbalance of the normal microbiota in the intestinal tract can lead to certain mental disorders, such as depression and anxiety.

**Keywords:** Gut microbiota, disease, microbiota-gut-brain axis, dysbiosis.

El microbioma humano es el conjunto de genes de los microorganismos presentes en el organismo. Estos microorganismos se denominan microbiota, de la que

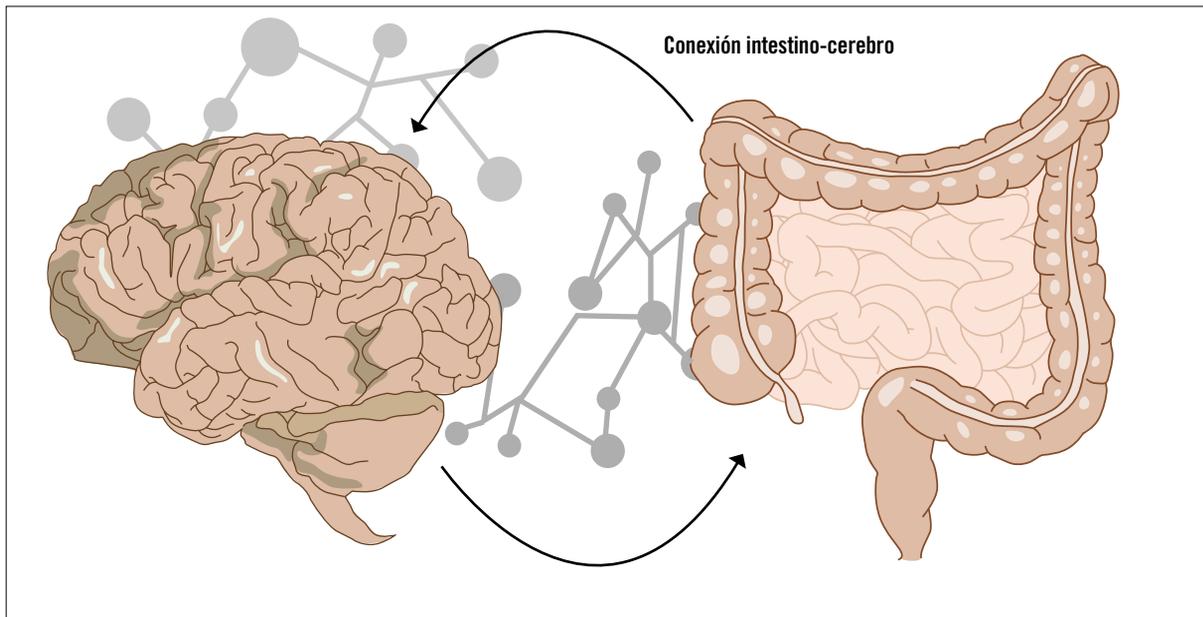
forman parte las bacterias, los virus y los hongos del tracto gastrointestinal (TGI), la nasofaringe, la piel, la vagina, etc.

En el intestino, la microbiota del colon y recto se caracteriza por ser la más numerosa y diversa: constituye hasta 1-2 kg de nuestro peso corporal y contiene más de mil especies diferentes<sup>1</sup>. Todas ellas determinan la diversidad y características de la microbiota

### Correspondencia:

M. Longoni Merino. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Mútua Terrassa. Pl. del Doctor Robert, 5. 08221 Terrassa (Barcelona).

**Correo electrónico:** mlongoni@mutuaterrassa.es



**Figura 1.** Eje intestino-cerebro

personal. El TGI es un reservorio de una amplia diversidad de bacterias y cada vez se conoce más la multiplicidad de funciones que estos agentes confieren al cuerpo humano en términos de nutrición, metabolismo e inmunidad.

Las principales bacterias del TGI pertenecen a 5 grandes familias: *Firmicutes* (grampositivas), *Bacteroidetes* (gramnegativas), *Actinobacteria* (grampositivas), *Proteobacteria* (gramnegativas) y *Fusobacteria* (gramnegativas). A pesar de que el intestino es estéril en el momento del nacimiento, este órgano se coloniza completamente durante el primer año de vida y continúa modulándose y estabilizándose a lo largo de la vida. La composición de la microbiota intestinal depende no solo de factores endógenos (genéticos), sino también de diversos factores exógenos (ambientales), como la dieta y los estilos de vida<sup>2</sup>.

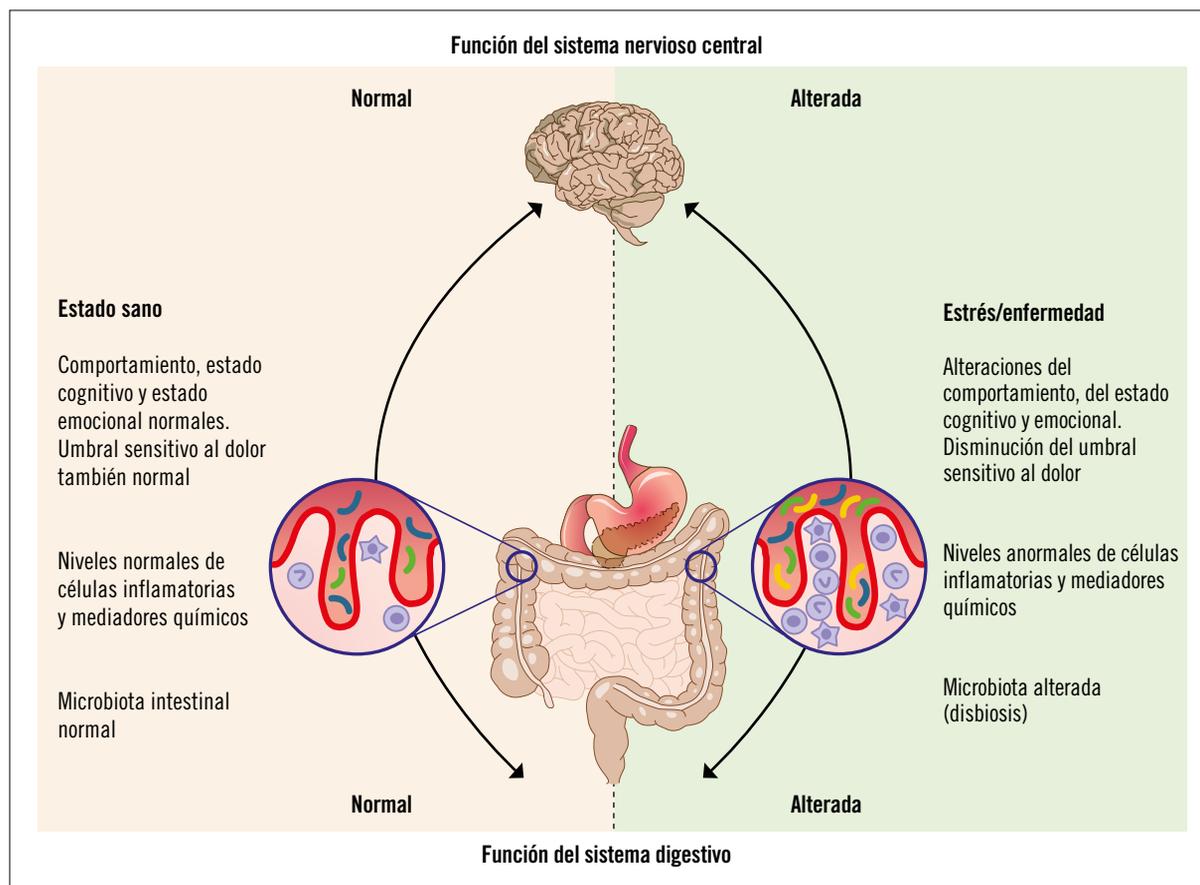
La microbiota intestinal comprende una comunidad compleja de microorganismos activos que tienen una fuerte influencia en una amplia gama de procesos fisiológicos: desarrollo del sistema nervioso e inmunitario, metabolismo de los alimentos, células de crecimiento y diferenciación, y estado de ánimo y comportamiento. La composición de la microbiota intestinal es única para cada individuo y, por tanto, no

es posible determinar qué define una microbiota saludable.

Los datos de estudios experimentales sugieren una interacción compleja y bidireccional entre el TGI y el sistema nervioso central (SNC), llamado eje intestino-cerebro. En la patogenia de muchos síntomas funcionales del intestino, como el síndrome del colon irritable, se ha implicado la dirección de cerebro a intestino. En cambio, la dirección de intestino a cerebro se ha implicado en procesos mentales<sup>3</sup> (figura 1).

Los cambios en la composición de la microbiota intestinal pueden llevar a un estado denominado «disbiosis» cuando la comunidad bacteriana comensal o beneficiosa se daña, causando un aumento de la permeabilidad intestinal, producción de citoquinas proinflamatorias y quimiocinas, y síntesis de compuestos tóxicos, neuropéptidos y sus respectivos precursores<sup>3</sup>. La modificación de la permeabilidad permite el paso de todas estas moléculas a la circulación sanguínea. En consecuencia, se genera una posible afectación en los procesos de neurogénesis, neurotransmisión y neuroinflamación, lo que originaría alteraciones del neurodesarrollo<sup>4</sup> (figura 2).

El aumento de la permeabilidad intestinal puede llevar a la translocación de la microbiota intestinal o de



**Figura 2.** Función del sistema nervioso central y del sistema digestivo en la salud y en situación de estrés-enfermedad

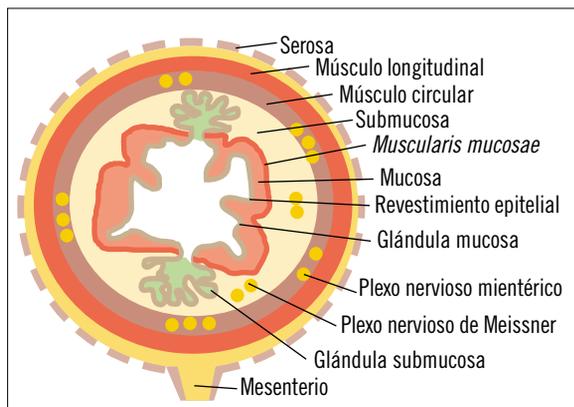
productos metabólicos, como los lipopolisacáridos (LPS)<sup>5,6</sup>.

La microbiota o sus productos activan infinidad de factores en las capas profundas del intestino. La permeabilidad intestinal es el factor más importante en el inicio de las interacciones de los microbios con el resto del organismo.

La barrera intestinal consiste en múltiples capas, que incluyen la flora intestinal y una capa externa de moco, una capa epitelial y una lámina propia. El moco es secretado por las células caliciformes y actúa como un mecanismo de protección de las capas que contienen enzimas digestivas y bacterianas y anticuerpos, hidratando la capa epitelial y ayudando a su regeneración. La capa epitelial tiene un papel importante en la absorción de nutrientes, y también sirve como barrera física debido a la estrecha conexión entre las células. Las células enteroendocrinas se distribuyen a través

de la capa epitelial. Esta capa, junto con la lámina propia, es huésped del depósito más grande de células inmunes en el organismo, lo que se conoce como células inmunes asociadas a la mucosa. Mayoritariamente son linfocitos CD8, mientras que en la lámina propia son macrófagos, células plasmáticas, células que presentan antígenos y mastocitos, junto con linfocitos<sup>7-9</sup> (figura 3).

La exposición de las células epiteliales, o células de la mucosa intestinal, a productos bacterianos o metabólicos puede conducir a la activación de una respuesta inmunitaria y a la producción de citoquinas proinflamatorias. Los productos metabólicos pueden afectar directamente a la función de las neuronas entéricas, espinal-sensoriales y al nervio vago por activación de receptores *Toll-like* (TLR), familia de proteínas que forman parte del sistema inmunitario innato. Estos receptores son transmembranosos y reconocen patro-



**Figura 3.** Corte transversal de la pared intestinal

nes moleculares expresados por un amplio espectro de agentes infecciosos; además, estimulan una variedad de respuestas inflamatorias o la translocación y la liberación de péptidos neuroactivos y hormonas<sup>10-14</sup>.

Una de las formas en que las bacterias intestinales establecen su relación íntima con su anfitrión es a través de la producción de moléculas biológicamente activas. Las bacterias producen estas moléculas al descomponer los compuestos dietéticos que alcanzan el intestino y/o los compuestos producidos localmente, que son expulsados del intestino.

Los productos de descomposición bacteriana pueden ser desde inmunomoduladores antimicrobianos a compuestos neuroactivos, que tienen una acción local sobre el huésped y pueden alcanzar el torrente sanguíneo para tener un impacto en diferentes partes distantes del cuerpo.

Los neuropéptidos centran actualmente la atención como mediadores potenciales del intercambio de información entre el intestino y las bacterias, y también entre otros tejidos y órganos. Su papel como moduladores de las funciones neuronales e inmunes es bien conocido, y revela una red sorprendentemente compleja a través de la cual ejercen múltiples funciones. Aunque el término «neuropéptido» es comúnmente utilizado en el contexto del SNC, y sistema nervioso entérico (SNE) es otra importante fuente de producción de estos péptidos.

Los neuropéptidos intestinales también podrían ser reguladores clave de la microbiota en el eje intestino-cerebro; por ejemplo, a través de sus receptores ex-

presados en el nervio vago, la principal vía de comunicación entre el intestino y el SNC.

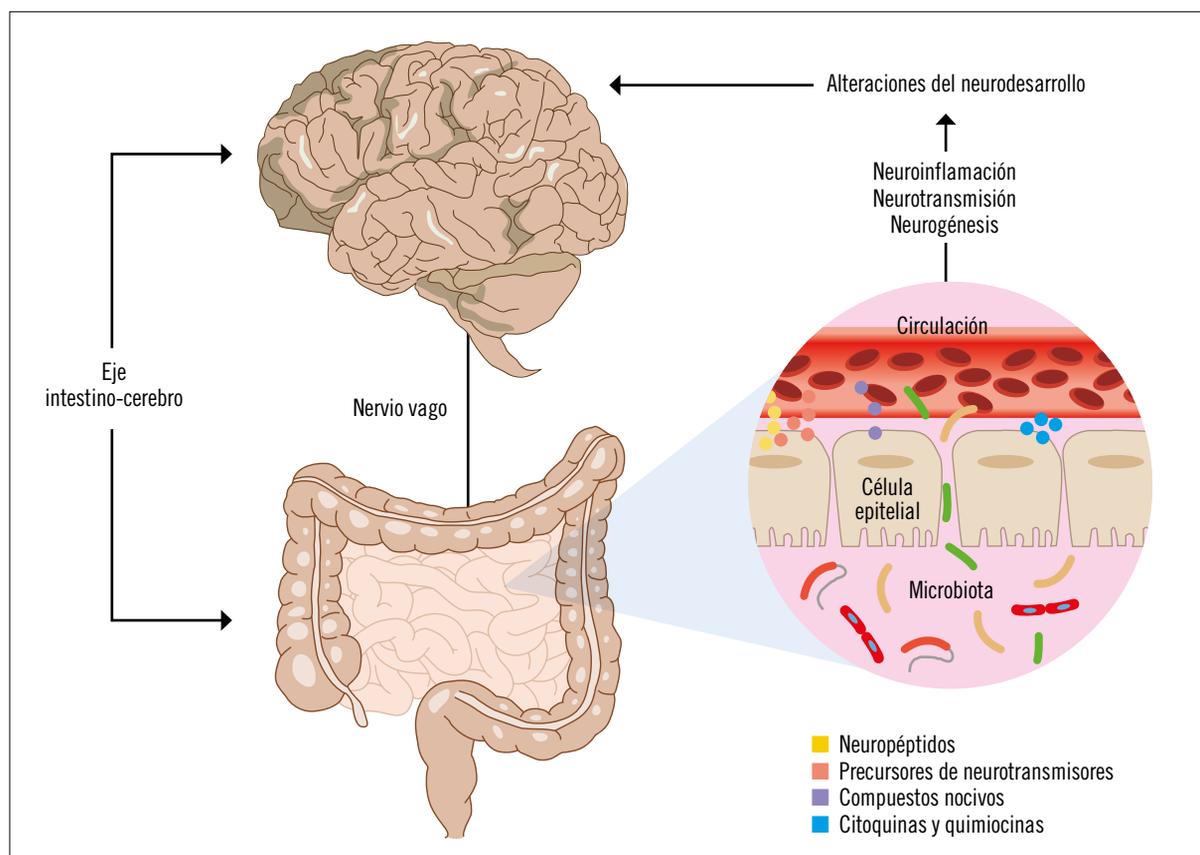
El estrés puede llevar a la activación del eje hipotálamo-pituitaria y a la liberación excesiva del factor liberador de corticotropina (ACTH), hormona polipeptídica producida por la hipófisis y que estimula las cápsulas suprarrenales. Esta hormona con la actividad vagal alterada puede modular la activación local de los mastocitos en la pared intestinal y liberar citoquinas, que provocan un aumento de la permeabilidad intestinal (figura 4).

El TGI es un importante punto de entrada de microbios y, por tanto, el órgano ha desarrollado un complejo mecanismo de defensa para proteger al huésped de enfermedades, como parte del sistema inmunitario innato. Uno de los componentes de esta barrera de defensa son los péptidos antimicrobianos (PAM). En el TGI, los PAM son producidos no solo por el epitelio intestinal, sino también por la microbiota intestinal en la luz<sup>15</sup>.

Los metabolitos derivados de bacterias podrían afectar a la expresión de factores neurotróficos derivados del cerebro en el SNC y otras proteínas que son importantes en la cognición, que a su vez afecta al comportamiento del huésped. El cerebro modula las funciones intestinales, incluidas la motilidad, la secreción ácida, la producción de bicarbonatos y mucosidad, y la respuesta inmune a través del sistema nervioso autónomo (SNA), lo que induce respuestas al estrés en el sistema gastrointestinal. El SNA media la modulación de la secreción mucosa, y podría alterar los ambientes que habita la microbiota y afectar profundamente a su composición y estructura. Por tanto, el cerebro y el intestino pueden formar un circuito de retroalimentación mediado por la modulación de la microbiota.

El estrés puede alterar la permeabilidad intestinal y la composición de la microbiota. La interacción entre el estrés y la microbiota intestinal ha demostrado ser bidireccional. Las bacterias intestinales pueden modular la respuesta al estrés y la actividad de la vía de la corticosterona dirigida por el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, una clave reguladora del estrés en el SNC<sup>16,17</sup>.

Se ha demostrado la efectividad de un antibiótico como minociclina en el tratamiento de la depresión.



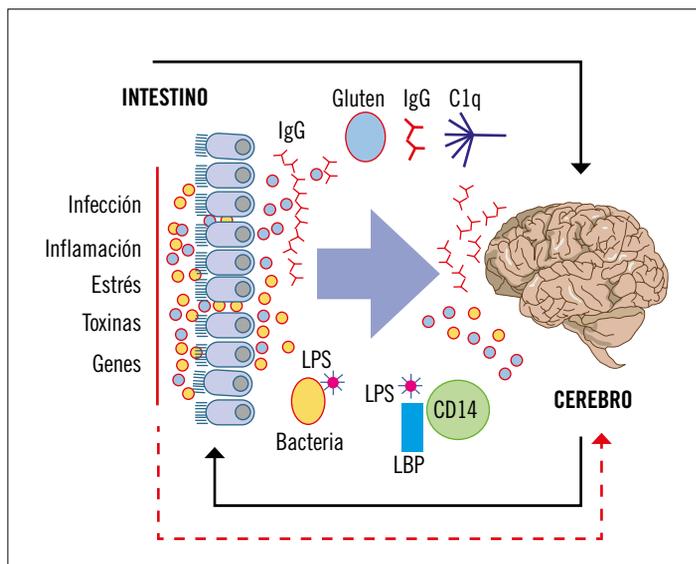
**Figura 4.** Papel de los neuropéptidos, precursores de transmisores, citoquinas y quimiocinas

Su mecanismo de acción no se conoce, pero produce cambios en la microbiota intestinal<sup>18,19</sup>.

Las investigaciones están centradas actualmente en la ansiedad/depresión, la esquizofrenia y el autismo. Se ha observado un aumento de la permeabilidad intestinal y la translocación bacteriana en pacientes con esquizofrenia. Las causas no se conocen, pero entre ellas se incluyen también la sensibilidad al gluten y la enfermedad celiaca. En pacientes genéticamente susceptibles a la esquizofrenia, ciertas composiciones de la microbiota intestinal pueden conducir a cambios en determinados productos alimenticios, como es el caso del gluten, y a la producción de péptidos neuroactivos, que aumentan la absorción de éstos por la inflamación local y la alteración de las vías dopaminérgica y serotoninérgica.

Los factores ambientales y genéticos pueden contribuir a la inflamación del TGI y afectar a la barrera epi-

telial y endotelial (figura 5, izquierda). Los mismos factores también pueden causar permeabilidad en la barrera hematoencefálica (HE) (punteado en rojo). La pérdida de integridad de la barrera HE puede producir una translocación de péptidos derivados de la comida (puntos azules) y de la microbiota intestinal (puntos amarillos). En los pacientes con enfermedad celiaca, una respuesta autoinmune seguida de la ingestión de gluten de trigo (círculo azul) puede causar la formación de anticuerpos (rojo). Los anticuerpos anti-C1q forman complejos con antígenos, como el gluten, la caseína y los péptidos bacterianos y sus anticuerpos correspondientes. Los CD14 solubles se activan en presencia de LPS del suero y la proteína de unión al LPS (LPB). Los C1q y CD14 solubles son activos en el cerebro, como otras moléculas innatas, el complejo mayor de histocompatibilidad, las citoquinas, las pentraxinas y los TLR. Estos receptores son transmembra-



**Figura 5.** Factores ambientales y genéticos que contribuyen a la inflamación del tracto gastrointestinal

nosos y reconocen patrones moleculares expresados por un amplio número de agentes infecciosos, que estimulan una variedad de respuestas inflamatorias<sup>20</sup> (figura 5).

### Trastorno bipolar

Se ha propuesto que la activación inmune mediada por el microbioma puede contribuir al inicio del trastorno bipolar<sup>21</sup>. Esta hipótesis parece haberse originado de la observación de que los pacientes con manía bipolar tenían aproximadamente el doble de probabilidades que otros pacientes de haber sido tratados recientemente con antibióticos sistémicos<sup>22</sup>. Se ha observado que el microbioma de los pacientes bipolares difiere del de los controles sanos, al menos para los que presentan síntomas más graves<sup>23</sup>. Un reciente estudio piloto ha demostrado que suplementar con probióticos reduce las tasas de rehospitalización en pacientes dados de alta después de una hospitalización por manía<sup>24</sup>.

### Esquizofrenia

Una evidencia creciente sugiere que la microbiota intestinal desempeña un papel clave en muchos trastornos neuropsiquiátricos. En un análisis de la microbiota en muestras orales de pacientes con esquizofrenia se

observó que ésta estaba compuesta significativamente por más *Lactobacillus* que la de los controles normales.

Según estos estudios, es muy probable que exista una relación entre la composición microbiana y la esquizofrenia. La patogenia de la esquizofrenia no está completamente dilucidada; sin embargo, una disminución en la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro y la hipoactividad resultante en el receptor N-metil-D-aspartato se han implicado en la patología de la esquizofrenia<sup>25</sup>.

Los pacientes con esquizofrenia presentan altas tasas de problemas gastrointestinales<sup>26</sup>. Este hallazgo puede estar relacionado con la posibilidad que sugieren algunos autores de un origen inmunitario de la esquizofrenia y proporciona una base teórica para investigar el microbioma, dado el papel clave que ejerce en el establecimiento y el mantenimiento de la función inmunitaria<sup>27</sup>.

En un estudio preliminar de pacientes con el primer episodio de psicosis se identificaron diferencias en la composición de la microbiota, incluida la prevalencia reducida de *Lactobacillus* y especies de bifidobacterias en comparación con los controles sanos de la misma edad<sup>28</sup>. Las diferencias en la microbiota se correlacionaron con la gravedad de los síntomas negativos y el riesgo de remisión a los 12 meses de seguimiento, pero no se correlacionaron con la duración del tratamiento antipsicótico. Otros estudios han identificado diferencias en la composición del microbioma orofaríngeo de individuos diagnosticados con esquizofrenia. Aunque los probióticos se han propuesto como un posible tratamiento complementario para la esquizofrenia, solo un estudio publicado ha examinado la eficacia de este enfoque, y sus autores no encontraron efectos del tratamiento con probióticos respecto a los síntomas positivos o negativos, aunque el probiótico elegido (*Lactobacillus rhamnosus* GG y *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*) disminuyó el riesgo de problemas intestinales graves en un pequeño grupo de pacientes ambulatorios con síntomas de esquizofrenia moderada a severa<sup>29</sup>.

El microbioma y su diversidad están muy afectados por la dieta. Los factores culturales y el estilo de vida afectan al tipo de dieta y pueden contribuir al riesgo de esquizofrenia (p. ej., el estatus de inmigrante). Los subsaharianos o caribeños que viven en el Reino Unido tienen riesgo de desarrollar esquizofrenia, situación que se ha intentado explicar por el estrés, la discriminación y la exclusión social, y también por bajas concentraciones plasmáticas de vitamina D. La alta prevalencia de esquizofrenia en la población afrocaribeña no se debe a diferencias genéticas, porque la prevalencia en los países de origen no es elevada cuando se compara con valores de la población general en el Reino Unido<sup>30-33</sup>. Se debe a que el consumo y preparación de cereales en África es diferente a cómo se realiza en los países de Europa y Estados Unidos, en los que se utilizan productos de maíz y trigo. En África la mayor producción de cereales es de maíz, seguido por mijo, arroz y sorgo, y en quinto lugar trigo. En este continente los cereales se preparan normalmente por fermentación para producir gachas de avena, lo que dificulta la digestión del componente externo. Cuando un inmigrante cambia la dieta de cereal fermentado por la dieta occidental de trigo, se expone a una estructura proteica nueva, potencialmente antigénica<sup>34,35</sup>.

Al comparar el microbioma de niños que viven en centros urbanos de Europa con el de niños de centros rurales de África, observamos que los africanos tienen muchas bacterias de la familia *Bacteroidetes* y pocas bacterias de la familia *Firmicutes*, y presentan especies únicas de los géneros *Prevotella* y *Xylanobacter*. Estos dos géneros contienen un conjunto de genes necesarios para la hidrólisis de la celulosa y el xilano, no necesarios para la dieta urbana<sup>36</sup>. El procesado diferente de las proteínas de la dieta, por ineficiente, disfuncional o ausencia de peptidasas, puede ser el resultado de la alteración de la microbiota intestinal. Esto da lugar a que ciertos péptidos se transformen en antígenos.

Existen estudios epidemiológicos que asocian claramente la esquizofrenia con los trastornos autoinmunes, como la enfermedad celíaca. En la década de 1980 algunos estudios describían una asociación transversal entre ellas.

Un estudio prospectivo realizado en 2004<sup>37</sup>, basado en el registro nacional de Dinamarca del diagnóstico

de enfermedad celíaca individual o familiar, eleva el riesgo para el futuro diagnóstico de esquizofrenia en 2,7. Por el contrario, el riesgo para la enfermedad de Crohn o el síndrome del intestino irritable, otras dos enfermedades autoinmunes, no tiene una diferencia significativa. En un estudio realizado en Finlandia (1998)<sup>38</sup>, la incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal, colitis y enfermedad de Crohn en pacientes esquizofrénicos, comparados con no psiquiátricos, fue del 3,4 frente al 0,3%.

Al igual que en el trastorno del espectro autista, en la esquizofrenia se observan altas tasas de problemas gastrointestinales<sup>39</sup>. Este hallazgo puede estar relacionado con la propuesta del posible origen inmune de este trastorno<sup>28</sup>, y proporciona una base teórica para investigar el microbioma en la esquizofrenia. Un estudio preliminar reciente realizado en pacientes con un primer episodio de psicosis identificó diferencias en la composición de la microbiota, incluida la prevalencia reducida de *Lactobacillus* y especies de bifidobacterias, en comparación con los controles sanos de la misma edad<sup>40</sup>.

### Depresión mayor

El microbioma desempeña un papel importante en la depresión mayor<sup>41</sup>. En un modelo animal de ratones se ha demostrado que tanto los tratamientos probióticos como los prebióticos reducen el comportamiento depresivo<sup>42,43</sup>.

Los datos obtenidos en animales no han sido validados en pacientes con depresión. En un estudio no se identificaron diferencias significativas en la composición de la microbiota intestinal entre los pacientes con depresión y el grupo control. En un reciente estudio que examina la composición de la microbiota fecal en 46 pacientes con depresión y 30 individuos sanos control, se han demostrado diferencias significativas al respecto, con un aumento de bacterias de las familias *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* y *Actinobacteria* y una disminución de bacterias de la familia *Firmicutes* en pacientes con depresión<sup>44</sup>.

Estos estudios parecen tener un valor traslacional, con varias revisiones sistemáticas que indican que los probióticos mejoran efectivamente el estado de ánimo en los seres humanos. En una de estas revisiones sis-

temáticas se encontró que los beneficios se limitaban a los pacientes con depresión leve-moderada. Varios estudios han encontrado una composición microbiana alterada en pacientes con depresión mayor.

### Trastornos de ansiedad

Hay evidencia preclínica para apoyar un vínculo entre la ansiedad y el microbioma<sup>45</sup>. Las ratas libres de gérmenes presentan más un comportamiento similar a la ansiedad, en comparación con los controles colonizados convencionalmente. Los estudios han demostrado que los tratamientos con probióticos y prebióticos pueden reducir los comportamientos similares a la ansiedad en los roedores<sup>46</sup>. Muy pocos estudios han examinado la relación entre la ansiedad y el microbioma en poblaciones clínicas. Un pequeño estudio realizado en una población sudafricana reveló diferencias específicas en el *phylum* en el microbioma entre los pacientes diagnosticados de trastorno de estrés post-traumático y los controles expuestos a traumas<sup>47</sup>. Dos pequeños estudios de intervención muestran que los probióticos reducen la ansiedad autoinformada en individuos sanos y en un grupo que presenta síndrome de fatiga crónica<sup>48</sup>.

### Trastornos obsesivo-compulsivos

Si bien no se han llevado a cabo investigaciones directas sobre el microbioma en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo (TOC), varios investigadores han especulado que puede haber cierta relación<sup>49</sup>. Los factores de aparición de TOC interrumpen el microbioma, incluidos el estrés, el embarazo y el uso de antibióticos<sup>50</sup>.

Hay evidencia preclínica de que el comportamiento similar al TOC en roedores, valorado en un estudio cuyo objetivo era evaluar comportamientos compulsivos y repetitivos (uno de los síntomas centrales del TOC), puede modificarse mediante el tratamiento con antimicrobianos<sup>51</sup>.

### Conclusiones

Todos estos hallazgos abren la puerta al diseño de nuevos tratamientos. Hace pocos años se acuñó y definió el concepto de «psicobiótico», que es un organismo vivo que cuando se ingiere en cantidades ade-

cuadas produce un beneficio para la salud mental; sería algo así como un probiótico para el cerebro.

Se ha publicado recientemente un artículo en el que se habla de los tratamientos orientados con microbiota, incluido el trasplante de microbiota fecal, tanto para la depresión mayor como para la esquizofrenia<sup>52</sup>.

Asimismo, a finales de abril de 2020 se publicó que diversos investigadores del Consejo Superior de Investigaciones Científicas habían patentado una bacteria intestinal para tratar la depresión y la ansiedad. Esta bacteria es *Christensenella minuta*, gramnegativa, anaerobia estricta, sin movilidad ni formación de esporas. Este trabajo está dentro del proyecto europeo MyNewGut de investigación del estudio de la microbiota intestinal y su aplicación en la prevención de trastornos vinculados a la alimentación y al comportamiento<sup>53</sup>. ■

### Bibliografía

1. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacterial cells in the body. *PLoS Biol.* 2016 [DOI: 10.1371/journal.pbio.1002533].
2. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nature Microbiol.* 2019; 4: 623-632.
3. Hills RD, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. Gut microbiome: profound implications for diet and disease. *Nutrients.* 2019; 11(7): 1.613 [DOI: 103390/nu11071613].
4. Yarandi SS, Peterson DA, Treisman GJ, Moran TH, Pasricha PJ. Modulatory effects of gut microbiota on the central nervous system: how gut could play a role in neuropsychiatric health and diseases. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016; 22(2): 201-212.
5. Dicksved J, Schreiber O, Willing B, Petersson J, Rang S, Phillipson M, et al. *Lactobacillus reuteri* maintains a functional mucosal barrier during DSS treatment despite mucus layer dysfunction. *PLoS One.* 2012; 7(9): e46399.
6. Holzer P, Danzer M, Schicho R, Samberger C, Painsipp E, Lippe IT. Vagal afferent input from the acid-challenged rat stomach to the brainstem: enhancement by interleukin-1β. *Neuroscience.* 2004; 129: 439-445.
7. Farhadi A, Banan A, Fields J, Keshavarzian A. Intestinal barrier: an interface between health and disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003; 18(5): 479-497.
8. Gill N, Wlodarska M, Finlay BB. Roadblocks in the gut: barriers to enteric infection. *Cell Microbiol.* 2011; 13: 660-669.
9. Ménard S, Cerf-Bensussan N, Heyman M. Multiple facets of intestinal permeability and epithelial handling of dietary antigens. *Mucosal Immunol.* 2010; 3: 247-259.

10. Gárate I, García-Bueno B, Muñoz Madrigal JL, Rubén Caso J, Alou L, Gómez-Lus ML, et al. Stress-induced neuroinflammation: role of the toll-like receptor-4 pathway. *Biol Psychiatry*. 2013; 73: 32-43.
11. Abreu MT. Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: how bacterial recognition shapes intestinal function. *Nat Rev Immunol*. 2010; 10(2): 131-144.
12. Barajon I, Serrao G, Arnaboldi F, Eanuela Opizzi E, Ripamonti G, Balsari A, et al. Toll-like receptors 3, 4, and 7 are expressed in the enteric nervous system and dorsal root ganglia. *J Histochem Cytochem*. 2009; 57(11): 1.013-1.023.
13. Anitha M, Vijay-Kumar M, Sitaraman SV, Gewirtz AT, Srinivasan S. Gut microbial products regulate murine gastrointestinal motility via Toll-like receptor 4 signaling. *Gastroenterology*. 2012; 143(4): 1.006-1.016.
14. Van Noort JM, Bsibsi M. Toll-like receptors in the CNS: implications for neurodegeneration and repair. *Prog Brain Res*. 2009; 175: 139-148.
15. Aresti Sanz J, El Aidy S. Microbiota and gut neuropeptides: a dual action of antimicrobial activity and neuroimmune response. *Psychopharmacology*. 2019; 236: 1.597-1.609.
16. Gareau MG, Silva MA, Perdue MH. Pathophysiological mechanisms of stress-induced intestinal damage. *Curr Mol Med*. 2008; 8: 274-281.
17. Bastiaan TFS, Cowan CSM, Claesson MJ, Dinan TG, Cryan JF. Making sense of... the microbiome in psychiatry. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019; 22(1): 37-52.
18. Mello BS, Monte AS, McIntyre RS, Soczynska JK, Custódio CS, Carneiro Cordeiro R, et al. Effects of doxycycline on depressive-like behavior in mice after lipopolysaccharide (LPS) administration. *J Psychiatr Res*. 2013; 47(10): 1.521-1.529.
19. Soczynska JK, Mansur RB, Brietzke E, Swardfager W, Kennedy SH, Woldeyohannes HO, et al. Novel therapeutic targets in depression: minocycline as a candidate treatment. *Behav Brain Res*. 2012; 235(2): 302-317.
20. Severance EG, Yolken RH, Eaton WW. Autoimmune diseases, gastrointestinal disorders and the microbiome in schizophrenia: more than a gut feeling. *Schizophr Res*. 2016; 176(1): 23-35.
21. Dickerson F, Severance E, Yolken R. The microbiome immunity, and schizophrenia and bipolar disorder. *Brain Behav Immun*. 2017; 62: 46-52.
22. Yolken R, Adamos M, Katsafanas E, Khushalani S, Origoni A, Savage C, et al. Individuals hospitalized with acute mania have increased exposure to antimicrobial medications. *Bipolar Disord*. 2016; 18(5): 404-409.
23. Evans SJ, Bassis CM, Hein R, Assari S, Flowers SA, Kelly MB, et al. The gut microbiome composition associates with bipolar disorder and illness severity. *J Psychiatr*. 2017; 87: 23-29.
24. Dicherson F, Adamos M, Katsafanas E, Khushalani S, Origoni A, Savage C, et al. Adjunctive probiotic microorganisms to prevent rehospitalization in patients with acute mania: a randomized controlled trial. *Bipolar Disord*. 2018; 20(7): 614-621.
25. Lv F, Chen S, Wang L, Jiang R, Tian H, Li J, et al. The role of microbiota in the pathogenesis of schizophrenia and major depressive disorder and the possibility of targeting microbiota as a treatment option. *Oncotarget*. 2017; 8(59): 100.899-100.907.
26. Severance EG, Prandovszky E, Castiglione J, Yolken RH. Gastroenterology issues in schizophrenia: why the gut matters. *Curr Psychiatry Rep*. 2015; 17(5): 574-590.
27. Belkaid Y, Hand T. Role of microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014; 157(1): 121-141.
28. Schwarz E, Maukonen J, Hyttiäinen T, Kiesepää T, Orešič M, Sabunciyan S, et al. Analysis of microbiota in first episode psychosis identifies preliminary associations with symptom severity and treatment response. *Schizophr Res*. 2018; 192: 398-403.
29. Dickerson FB, Stallings C, Origoni SA, Katsafanas E, Savage CLG, Schweinfurth LAB, et al. Effect of probiotic supplementation on schizophrenia symptoms and association with gastrointestinal functioning: a randomized, placebo-controlled trial. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2014; 16(1): PCC.13m01579.
30. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry*. 2005; 162(1): 12-24.
31. Selten JP, Cantor-Graae E, Kahn RS. Migration and schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2007; 20(2): 111-115.
32. Bhugra D, Hilwing M, Hossein B. First-contact incidence rates of schizophrenia in Trinidad and one-year follow-up. *Br J Psychiatry*. 1996; 169(5): 587-592.
33. Eaton WW, Harrison G. Ethnic disadvantage and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2000; 102(407): 38-43.
34. Gaffa T, Jideani IA, Nkama I. Traditional production, consumption and storage of Kunu -a non alcoholic cereal beverage. *Plant Foods Hum Nutr*. 2002; 57(1): 73-81.
35. Vieira-Dalode G, Jespersen L, Hounhouigan J, Moller PL, Nago CM, Jakobsen M. Lactic acid bacteria and yeasts associated with gowé production from sorghum in Bénin. *J Appl Microbiol*. 2007; 103(2): 342-349.
36. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107(33): 14.691-14.696.
37. Eaton WW, Mortensen PB, Agerbo E, Byrne M, Mors O, Ewald H. Coeliac disease and schizophrenia: population based case control study with linkage of Danish national registers. *BMJ*. 2004; 328(7437): 438-439.
38. Makikyro T, Karvonen JT, Hakko H, Nieminen P, Joukamaa M, Isohanni M, et al. Comorbidity of hospital-treated psychiatric and physical disorders with special reference to schizophrenia: a 28-year follow-up of the northern Finland general population birth cohort. *Public Health*. 1998; 112(4): 221-228.
39. Van Kesteren CF, Gremmels H, De Witte LD, Hol EM, Van Gool AR, Falkai PG, et al. Immune involvement in the pathogenesis of schizophrenia: a meta-analysis on postmortem brain studies. *Transl Psychiatry*. 2017; 7(3): e1075.
40. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci*. 2013; 36: 305-312.
41. Zheng P, Zeng B, Zhou C, Liu M, Fang Z, Xu X, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry*. 2016; 21(6): 786-796.
42. Burokas A, Arboleya S, Moloney RD, Peterson VL, Murphy K, Clarke G, et al. Targeting the microbiota-gut-brain axis: prebiotics have anxiolytic and antidepressant-like effects and reverse the impact of chronic stress in mice. *Biol Psychiatry*. 2017; 82(7): 472-487.
43. Pirbaglou M, Katz J, De Sousa RJ, Stearns JC, Motamed M, Ritvo P. Probiotic supplementation can positively affect anxiety and

- depressive symptoms: a systematic review of randomized controlled trials. *Nutr Res.* 2016; 36: 889-898.
44. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun.* 2015; 48: 186-194.
  45. Malan-Muller S, Valles-Colomer M, Raes J, Lowry CA, Seedat S, Hemmings SMJ. The gut microbiome and mental health: implications for anxiety- and trauma-related disorders. *OMICS.* 2018; 22: 90-107.
  46. Hemmings SMJ, Malan-Müller S, Van del Heuvel LL, Demmitt BA, Stanislowski MA, Smith DG, et al. The microbiome in posttraumatic stress disorder and trauma-exposed controls: an exploratory study. *Psychosom Med.* 2017; 79(8): 936-946.
  47. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdi A, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr.* 2011; 105(5): 755-764.
  48. Rao AV, Bested AC, Beaulne TM, Katzman MA, Iorio C, Berardi JM, et al. A randomized double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathog.* 2009; 1(1): 6.
  49. Turna J, Grosman Kaplan K, Anglin R, Van Ameringen M. What's bugging the gut in OCD? A review of the gut microbiome in obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety.* 2016; 33: 171-178.
  50. Rees JC. Obsessive-compulsive disorder and gut microbiota dysregulation. *Med Hypotheses.* 2014; 82: 163-166.
  51. Savignac HM, Kiely B, Dinan TG, Cryan JF. Bifidobacteria exert strain-specific effects on stress-related behavior and physiology in BALB/c mice. *Neurogastroenterol Motil.* 2014; 26: 1.615-1.627.
  52. Fond GB, Lagier JC, Honore S, Lancon C, Korchia T, De Verville PLS, et al. Microbiota-orientated treatments for mayor depression and schizophrenia. *Nutrients.* 2020; 12(4): 1.024-1.036.
  53. Morotomi M, Nagai F, Watanabe Y. Description of *Christensenella minuta* gen. nov., sp. nov., isolated from human faeces, which forms a distinct branch in the order Clostridiales, and proposal of Christensenellaceae fam. nov. *Int J Syst Evolution Microbiol.* 2012; 62: 144-149.