

El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones

María Gómez-Eguílaz, José L. Ramón-Trapero, Laura Pérez-Martínez, José R. Blanco

Introducción. Se denomina microbiota al conjunto de millones de microorganismos que conviven de manera simbiótica en nuestro organismo. Este conjunto bacteriano, que se localiza principalmente en el tracto digestivo, se distribuye a lo largo de los diferentes órganos en función de las propiedades químicas. Los factores que influyen en su composición son múltiples (dieta, hábitos individuales, fármacos). La microbiota colabora en varias funciones, como pueden ser el metabolismo o la inmunidad.

Desarrollo. En los últimos años se ha puesto de relieve el papel bidireccional de la microbiota del tracto digestivo y del sistema nervioso central, es el denominado eje intestino-cerebro. En lo que a este eje se refiere, se cree que la ‘comunicación’ se produce a través de tres vías: el nervio vago, la vía sistémica (mediante la liberación de hormonas, metabolitos y neurotransmisores) y el sistema inmune (por la acción de las citocinas).

Conclusiones. Aunque aún quedan muchas incógnitas por esclarecer, este eje se postula como una posible base patógena para numerosos trastornos neurológicos de gran impacto sanitario, como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson o la esclerosis múltiple. En el momento actual se están llevando a cabo estudios que intentan evaluar el impacto de los probióticos sobre algunas de estas enfermedades neurológicas.

Palabras clave. Eje intestino-cerebro. Enfermedad de Alzheimer. Enfermedad de Parkinson. Epilepsia. Esclerosis múltiple. Microbiota.

Introducción

Se denomina microbiota al conjunto de millones de microorganismos que conviven en simbiosis, principalmente en nuestro tracto digestivo [1]. Su importancia recae en las funciones que desempeñan, algunas vitales, y muchas, aún desconocidas. Una de ellas es el papel que desempeña en la relación entre el intestino y el cerebro (eje intestino-cerebro). Esta conexión, bidireccional y cada vez más estudiada, se está postulando como una posible explicación a algunos de los más frecuentes trastornos neurológicos de nuestro entorno, como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson o la esclerosis múltiple. El mayor conocimiento sobre la microbiota puede ayudar, por un lado, a abrir nuevas líneas de investigación que ayuden a mejorar su patogenia y, por otra, a establecer futuras estrategias terapéuticas.

Composición de la microbiota

Se calcula que el número total de microorganismos que componen la microbiota es de 10×10^{14} [2], lo que supone una cantidad diez veces mayor que el número total de nuestras células. La composición de la microbiota no es estática y debe adaptarse al

lugar donde reside y a las funciones que desarrolla [3]. Además, esta composición se verá afectada por la dieta, los estilos de vida o el consumo de antibióticos, entre otros factores.

La microbiota de un individuo varía a lo largo de su vida. Así, en los primeros años, la microbiota se ve condicionada por el tipo de parto o de lactancia (artificial o materna) (Fig. 1). En este momento predominan las bacterias del filo *Actinobacterias* (género *Bifidobacterias*). Ya en la edad adulta, los estilos de vida, los hábitos dietéticos, etc., contribuyen a su sustitución por bacterias del filo *Bacteroidetes* y *Firmicutes*.

La composición de la microbiota se modifica además según el órgano donde se encuentra. A ello contribuyen las variaciones en función de las condiciones del pH gástrico, lo que hace que en esta región haya apenas unos cientos de microorganismos en comparación con la diversidad del recto (de 10^{11} a 10^{12}) [4] (Fig. 2).

Funciones de la microbiota

En el momento actual son muchos los aspectos que se desconocen sobre el funcionamiento de la microbiota. Sin embargo, está establecido su papel crucial en el sistema inmunitario, metabólico y hormo-

Sección de Neurología; Hospital San Pedro (M. Gómez-Eguílaz). Centro de Salud Siete Infantes de Lara (J.L. Ramón-Trapero). Enfermedades Infecciosas; Centro de Investigación Biomédica de La Rioja, CIBIR (L. Pérez-Martínez). Departamento de Enfermedades Infecciosas; Hospital San Pedro-CIBIR (J.R. Blanco). Logroño, La Rioja, España.

Correspondencia:

Dr. María Gómez Eguílaz. Sección de Neurología. Hospital San Pedro. Piqueras, 98. E-26006 Logroño (La Rioja).

E-mail:

mgomez@riojasalud.es

Aceptado tras revisión externa:

21.09.18.

Cómo citar este artículo:

Gómez-Eguílaz M, Ramón-Trapero JL, Pérez-Martínez L, Blanco JR. El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. Rev Neurol 2019; 68: 111-7.

© 2019 Revista de Neurología

Figura 1. Resumen de la evolución de la microbiota a lo largo de la vida (modificado de [3]).

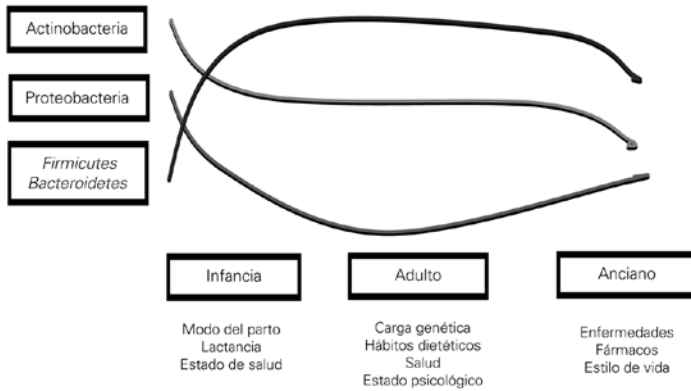
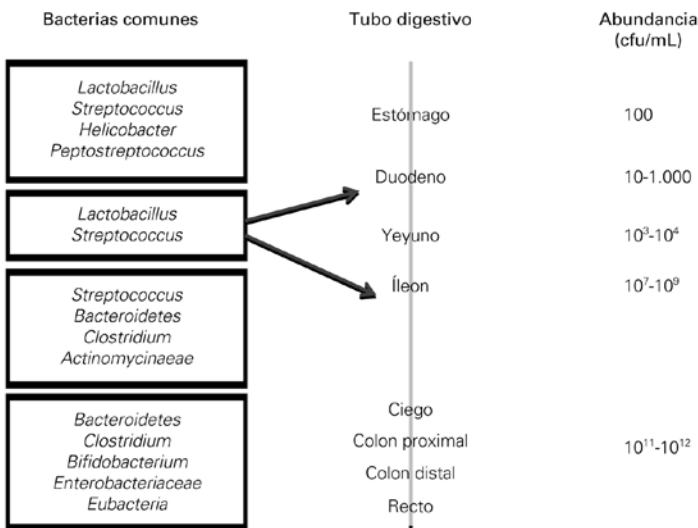


Figura 2. Evolución de la cantidad y de la variedad de la microbiota a lo largo del tracto digestivo (modificado de [4]).



nal, así como en la relación eje intestino-cerebro [5]. Precisamente en este eje es donde vamos a centrarnos.

Eje intestino-cerebro

Este eje está formado por la microbiota, el sistema nervioso entérico, el sistema nervioso autónomo, el sistema neuroendocrino, el sistema neuroinmune y el sistema nervioso central [6]. El sistema nervioso entérico se encarga del funcionamiento básico gas-

trointestinal (motilidad, secreción mucosa, flujo sanguíneo), y el control central de las funciones del intestino se lleva a cabo gracias al nervio vago [7]. Este complejo eje conforma un sistema de comunicación neurohumoral bidireccional conocido desde hace tiempo. Son muchos los trabajos que apoyan su existencia. Así, existe una correlación entre las alteraciones de la microbiota y la encefalopatía hepática, la ansiedad, el autismo o el colon irritable [8]. En estas enfermedades existe una disbiosis (cambios en la composición normal de la microbiota) que genera cambios en la motilidad gastrointestinal, afecta a las secreciones y produce una hipersensibilidad visceral. En estas circunstancias se ven alteradas las células neuroendocrinas y las del sistema inmune, modificando la liberación de neurotransmisores, lo que se podría traducir en las diferentes manifestaciones psiquiátricas. A su vez, estudios en modelos animales expuestos a diferentes situaciones de estrés han evidenciado variaciones en la composición de la microbiota [9]. De esta manera se puede postular la comunicación bidireccional en este eje; la microbiota afecta al comportamiento humano y, a su vez, alteraciones en él producen cambios en la microbiota [10].

Vías del eje intestino-cerebro

La relación entre ambas partes del eje parece que se ejerce a través de diversas vías de comunicación (Fig. 3), como el nervio vago, el sistema circulatorio y el sistema inmune.

Nervio vago

El nervio vago constituye una de las principales vías para transmitir la información desde la microbiota al sistema nervioso central. En este sentido, la administración a ratones de *Lactobacillus rhamnosus* favorecía la transcripción de ácido γ -aminobutírico (GABA), lo que se tradujo en una modificación de su comportamiento dependiendo de la integridad vagal [11], ya que, al realizar ese mismo estudio en ratones vagotomizados, no se lograron estos resultados, identificando así el nervio vago como la principal vía de comunicación constitutiva moduladora entre la microbiota y el cerebro [12].

Sistema circulatorio [13]

Neurohormonas

Las neurohormonas (serotonina, catecolaminas, dopamina...) se liberan desde las células neuroendocri-

nas del intestino y actúan, directa e indirectamente, en la modulación del comportamiento. La serotonina (5-HT), producida en un 90% en el intestino, se ve regulada por la microbiota [14]. Si bien la relación con la microbiota puede parecer dudosa, ya que la 5-HT generada por las células intestinales no atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE), esta interconexión también existe, aunque de manera indirecta. Esto se debe a que la microbiota actúa sobre los niveles de los precursores serotoninérgicos y del transportador de 5-HT, que participan en la activación y la modulación de la serotonina central [15]. Del mismo modo, el triptófano [16], que es un precursor de la síntesis de 5-HT central, también interviene en esta interconexión indirecta. En este caso su producción se ve regulada por enzimas metabolizadas por la microbiota intestinal, y es capaz de atravesar la BHE para formar parte de la síntesis de serotonina central [17].

La dopamina también se ve favorecida por la acción de la microbiota [13]. En un modelo de ratón carente de microbiota, los denominados *germ free*, se ha detectado menor cantidad de dopamina, lo que ha abierto interesantes líneas de investigación en la búsqueda de la patogenia de la enfermedad de Parkinson [18].

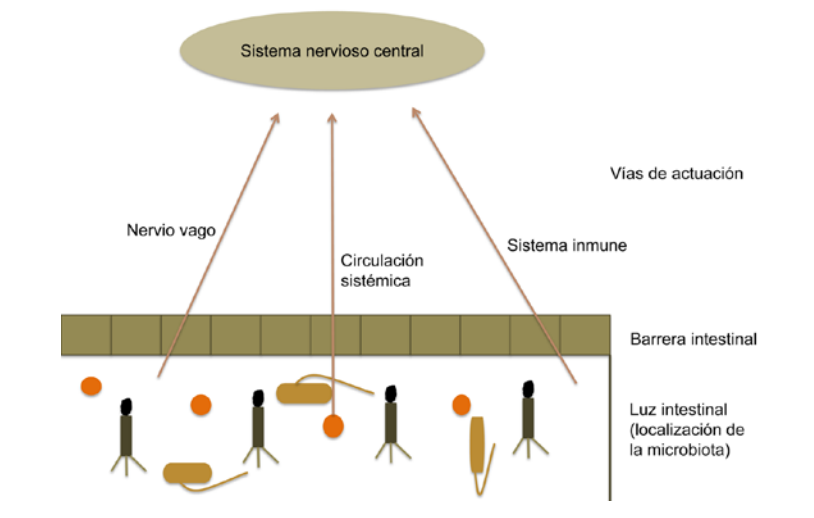
La microbiota interviene en la liberación de GABA. Esta liberación se produce gracias a las propiedades de algunas bacterias que contienen la enzima glutamato descarboxilasa y que degradan el glutamato presente en ciertos alimentos facilitando su transformación en GABA. Este neurotransmisor es fundamental en la modulación del comportamiento. Tanto es así que ya hay estudios que demuestran que la administración de probióticos y, por tanto, un aumento de la disponibilidad de GABA, mejora el control de la ansiedad [7,19].

La mayoría de autores están de acuerdo en que de manera directa ni el GABA ni la serotonina atraviesan la BHE, sino que su acción es indirecta, gracias a la acción sobre el sistema nervioso entérico [20]. En contra de esta única acción indirecta, otros autores demostraron la existencia de un transportador de GABA en la BHE [21]. Estos resultados explicarían cómo el GABA puede penetrar en el sistema nervioso central y la modulación de la microbiota sobre la función del GABA en el cerebro [22].

Ácidos grasos de cadena corta

La microbiota también participa en la hidrólisis de los distintos polisacáridos en ácidos grasos de cadena corta, como el propionato, el butirato y el acetato [23]. Estos ácidos grasos de cadena corta producidos en el intestino sí atraviesan la BHE y llegan al

Figura 3. Las señales que llegan al sistema nervioso central procedentes de la microbiota pueden ser: a través de la estimulación directa del vago desde el sistema nervioso entérico; gracias a la producción de metabolitos, como pueden ser neurotransmisores, hormonas o metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta; o a través del sistema inmune, que se activa por la microbiota y libera citocinas que pueden actuar sobre el sistema nervioso central.



hipotálamo, donde regulan los niveles de GABA, glutamato o glutamina, además de aumentar la expresión de péptidos anorexígenos [24]; a su vez, contribuyen a mantener la integridad de la BHE, lo que supone otro nexo entre la microbiota y el sistema nervioso central [25,26].

Eje hipotálamo-pituitario-adrenal [26]

Las acciones de la microbiota también afectan al eje hipotálamo-pituitario-adrenal, regulando la liberación de cortisol. En los ratones libres de gérmenes se han observado respuestas exageradas de citocinas inflamatorias ante situaciones de estrés. En esta línea, existen estudios que demuestran que niveles altos de *Lactobacillus rhamnosus* se correlacionan con menores niveles de corticosterona, mejor control del estrés, menor depresión y menor liberación de citocinas inflamatorias [11]. Y, viceversa, otros estudios demuestran que pequeñas exposiciones a estrés pueden impactar en el perfil de la microbiota, la respuesta al estrés y la activación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal [27].

Sistema inmune

Los patrones moleculares asociados a diferentes patógenos son la forma de presentación de la microbiota frente al sistema inmune. Uno de ellos son los lipopolisacáridos. Estos lipopolisacáridos activan

Tabla. Registro de ensayos clínicos en los que se utilicen prebióticos, probióticos o simbióticos en enfermedades neurológicas.

	Producto utilizado	Tiempo de administración	Enfermedad	Estado del estudio	Objetivo principal
NCT02342262	<i>B. bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W52, <i>L. acidophilus</i> W37, <i>L. brevis</i> W63, <i>L. casei</i> W56, <i>L. salivarius</i> W24, <i>L. lactis</i> W19, <i>L. lactis</i> W58	12 semanas	Migraña	Desconocido	Efecto en la frecuencia e intensidad de los ataques de migraña y la permeabilidad intestinal
NCT03259971	<i>Lactobacillus plantarum</i> PS128	4 meses	Síndrome de Rett	Reclutamiento	Efecto en la mejora de los movimientos, comportamiento y situación cognitiva
NCT03324399	Probiótico (no especificado)	24 semanas	Esclerosis lateral amiotrófica	En marcha	Mejora de la fuerza, espasticidad y calidad de vida
NCT01110447	<i>Lactobacillus</i> (<i>L. paracasei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i>), tres cepas de <i>Bifidobacteria</i> (<i>B. longum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. breve</i>), una cepa de <i>Streptococcus thermophilus</i>	24 semanas	Profilaxis secundaria de encefalopatía hepática	Finalizado	Valoración de recurrencia y necesidad de hospitalización por encefalopatía hepática
NCT02459717	125 mg de leche fermentada con múltiples probióticos (no especificados) y fibra prebiótica	4 semanas	Estreñimiento en Parkinson	Finalizado	Cambio en el número de deposiciones espontáneas completas
NCT01008293	<i>Lactobacillus</i> (<i>L. casei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i>), tres cepas de <i>Bifidobacterium</i> (<i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i>) y una cepa de <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i>	2 meses	Encefalopatía hepática leve	Finalizado	Comparar el efecto de la lactulosa frente a los probióticos en el tratamiento de la encefalopatía hepática y valorar la mejora en la calidad de vida
NCT00992290	<i>Lactobacillus GG</i>	8 semanas	Encefalopatía hepática	Finalizado	Valorar la seguridad del probiótico en estos pacientes
NCT01798329	<i>Lactobacillus</i> (<i>L. casei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i>), tres cepas de <i>Bifidobacterium</i> (<i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i>) y una cepa de <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i>	15 semanas	Encefalopatía hepática	Desconocido	Mejora neurocognitiva y neuropsicológica
NCT02723344	<i>Lactobacillus reuteri</i>	8 semanas	TCE leve y síndrome de estrés postraumático	Reclutando	Disminución de la inflamación encontrada en los TCE
NCT01413243	<i>Trichuris suis ova</i>	12 meses	Esclerosis múltiple y SCA	Finalizado	Número de lesiones hiperintensas en T ₂ tras un año de tratamiento
NCT03117322	Agave inulina, <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	4 semanas	Estreñimiento en niños con parálisis cerebral	Reclutando	Cambio en las heces, en la composición de la microbiota, en el pH fecal y cambio en la frecuencia de las deposiciones
NCT03403907	<i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>B. longus</i> , <i>B. infantis</i> y CD2	4 meses	Epilepsia farmacorresistente	Completado	Reducir el número de crisis, mejorar la calidad de vida de los pacientes, valorar la evolución antiinflamatoria de las citocinas, seguridad de los probióticos

Prebiótico: sustrato utilizado selectivamente por los microorganismos del huésped y que confiere un beneficio para la salud. Probiótico: microorganismos vivos que, cuando se ingieren en las cantidades adecuadas, pueden aportar beneficios para la salud de quien los consume. Simbiótico: compuesto que combina prebiótico y probiótico en el que el prebiótico favorece selectivamente al probiótico. SCA: síndrome clínico aislado; TCE: traumatismo craneoencefálico.

las células del sistema inmune, particularmente las del sistema innato (macrófagos, neutrófilos y células dendríticas). Una vez activadas, producen citocinas inflamatorias (interleucina-1a, interleucina-1b, factor de necrosis tumoral alfa e interleucina-6) que atraviesan la BHE. En el cerebro, estas citocinas actúan sobre los receptores expresados en las neuro-

nas y las células gliales, concretamente en la microglía, alterando su estado de activación y función. A su vez, las citocinas son capaces de actuar sobre los receptores de diferentes nervios aferentes promoviendo alteraciones de las señales desde el tubo digestivo hasta el sistema nervioso central [28]. Del mismo modo, la microbiota también es capaz de fa-

cilitar la liberación de citocinas no inflamatorias, como pueden ser las producidas por el factor estimulante de colonias de granulocitos, que son capaces de atravesar la BHE y de estimular la neurogenia en el cerebro [29], lo que se ha visto como un factor protector tras una lesión isquémica.

Microbiota: posible patogenia y solución de enfermedades neurodegenerativas

Conforme se ahonda en el entendimiento del eje intestino-cerebro empiezan a establecerse ciertos postulados que hacen creer que existe una relación entre la microbiota y las enfermedades neurodegenerativas [30]. Estudios en ratones *germ free* demuestran que la microbiota es fundamental para un desarrollo cognitivo normal [31,32]. En esta línea, un estudio español realizado con ratones *in vivo* [33] relaciona la ingesta de un oligosacárido de la leche materna (2-fucosil-lactosa) con una mejora cognitiva. Los autores demuestran que la ingestión de este oligosacárido, a través de la leche materna, tiene una acción sobre el hipocampo que mejora los patrones de memoria, las habilidades de aprendizaje y los diferentes marcadores de plasticidad sináptica cerebral. Esto estaría en relación con la acción del oligosacárido sobre el eje microbiota-intestino-cerebro y su medicación por el nervio vago. Asimismo, la microbiota también participa en la generación de GABA, del factor neurotrófico derivado del cerebro, de la serotonina y de otras moléculas necesarias para el correcto funcionamiento del sistema nervioso central [34]. Cuando se produce una disbiosis, pueden verse alteradas las concentraciones de estas moléculas, lo que podría justificar en parte la aparición de diferentes enfermedades, como pueden ser trastornos del comportamiento, ansiedad [35], enfermedad de Alzheimer [36] o autismo [37]. Además, la microbiota interviene en la síntesis de péptidos que servirán como moléculas de adhesión para las células del huésped [38]. A veces estas moléculas serán las que generen autorreactividad y creen una reacción que dañe las propias estructuras nerviosas [25].

Estas razones llevan a pensar que la microbiota puede llegar a postularse como una de las causas responsables de diferentes enfermedades neurológicas, como la esclerosis múltiple [39], el trastorno por déficit de atención/hiperactividad [40], la enfermedad de Parkinson [41,42] o incluso la enfermedad de Alzheimer, y a que los probióticos se conviertan en una herramienta terapéutica, pero aún queda mucho por aclarar; por ejemplo, el hecho de que la mayoría de

los estudios citados estén realizados en animales, con una composición de la microbiota diferente a la humana. Por ello, una de las principales dudas que surge es si estos resultados serán similares en los humanos. Para esclarecer esta hipótesis se han revisado varios estudios realizados con pacientes que presentaban patología neurológica en los cuales la administración de probióticos ha producido mejoras objetivas. Así, recientemente se ha publicado un estudio de pacientes con enfermedad de Alzheimer que, tras haber sido tratados con probióticos durante tres meses, presentaron una mejora cognitiva [43]. Nosotros hemos tenido la oportunidad de llevar a cabo un estudio piloto en el que, tras la administración de probióticos a pacientes con epilepsia farmacorresistente, se observó una efectividad (reducción del 50% o más de sus crisis) del 28,9% [44]. Estos resultados apoyan la idea de que los probióticos podrían ser en un futuro otro tratamiento para enfermedades neurológicas [45]. En la tabla se definen los conceptos de probióticos [46], prebióticos [47] o simbióticos [48], y se resumen los ensayos clínicos registrados con su uso en patología neurológica en la actualidad. Sin embargo, también hay publicado otro estudio en el que la administración de probióticos en voluntarios sanos no produce cambios en el rendimiento cognitivo [49].

Las investigaciones son alentadoras, pero todavía queda mucho por aclarar: ¿cuál es el mecanismo por el cual los probióticos realmente funcionan?, ¿se debe sólo a una cepa o a la simbiosis de ellas?, ¿qué dosis usamos?, ¿durante cuánto tiempo? Hay muchas preguntas sin respuesta, pero lo que está claro es que se abre un campo de investigación con muchas posibilidades.

Conclusiones

Aunque existen evidencias que apoyan la relación entre la microbiota y el sistema nervioso central, queda por establecer su papel en la patogenia de algunas de las más prevalentes enfermedades neurológicas. Asimismo, el empleo de probióticos constituye una importante herramienta terapéutica en los tratamientos empleados. La respuesta a muchos de estos interrogantes vendrá de la mano de ensayos clínicos que aborden el papel de la microbiota.

Bibliografía

1. Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 2369-79.
2. Blanco JR, Oteo JA. Gut microbiota: so much to explore! *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11: 759-61.

3. Tojo R, Suárez A, Clemente MG, De los Reyes-Gavilán CG, Margolles A, Gueimonde M, et al. Intestinal microbiota in health and disease: role of bifidobacteria in gut homeostasis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15163-76.
4. Korecka A, Arulampalam V. The gut microbiome: scourge, sentinel or spectator? *J Oral Microbiol* 2012; 4. doi: 10.3402/jom.v4i0.9367.
5. Collins SM, Bercik P. The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 2003-14.
6. Felice VD, Quigley EM, Sullivan AM, O'Keefe GW, O'Mahony SM. Microbiota-gut-brain signalling in Parkinson's disease: implications for non-motor symptoms. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 27: 1-8.
7. Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress and the gut-brain axis: regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress* 2017; 7: 124-36.
8. Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav Immun* 2014; 38: 1-12.
9. Yoshikawa K, Kurihara C, Furuhashi H, Takajo T, Maruta K, Yasutake Y, et al. Psychological stress exacerbates NSAID-induced small bowel injury by inducing changes in intestinal microbiota and permeability via glucocorticoid receptor signaling. *J Gastroenterol* 2017; 52: 61-71.
10. Bienenstock J, Kunze W, Forsythe P. The microbiome-gut-brain axis and the consequences of infection and dysbiosis. *Am J Gastroenterol Suppl* 2016; 3: 33-40.
11. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 16050-5.
12. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 203-9.
13. Neuman H, Debelius JW, Knight R, Koren O. Microbial endocrinology: the interplay between the microbiota and the endocrine system. *FEMS Microbiol Rev* 2015; 39: 509-21.
14. Hata T, Asano Y, Yoshihara K, Kimura-Todani T, Miyata N, Zhang XT, et al. Regulation of gut luminal serotonin by commensal microbiota in mice. *PLoS One* 2017; 12: e0180745.
15. Sharon G, Garg N, Debelius J, Knight R, Dorrestein PC, Mazmanian SK. Specialized metabolites from the microbiome in health and disease. *Cell Metab* 2014; 20: 719-30.
16. Cerdó T, Ruiz A, Suárez A, Campoy C. Probiotic, prebiotic, and brain development. *Nutrients* 2017; 9. pii: E1247.
17. Jenkins TA, Nguyen JC, Polglaze KE, Bertrand PP. Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the gut-brain axis. *Nutrients* 2016; 8. pii: E56.
18. Malkki H. Parkinson disease: could gut microbiota influence severity of Parkinson disease? *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 66-7.
19. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry* 2013; 74: 720-6.
20. Dinan TG, Cryan JF. The microbiome-gut-brain axis in health and disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2017; 46: 77-89.
21. Takanaga H, Ohtsuki S, Hosoya KI, Terasaki T. GAT2/BGT-1 as a system responsible for the transport of gamma-aminobutyric acid at the mouse blood-brain barrier. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001; 21: 1232-9.
22. Sherwin E, Sandhu KV, Dinan TG, Cryan JF. May the force be with you: the light and dark sides of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatry. *CNS Drugs* 2016; 30: 1019-41.
23. Raouf D. Obesity pandemics and the modification of digestive bacterial flora. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 631-4.
24. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, Lizarbe B, Cerdan S, Brody L, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun* 2014; 5: 3611.
25. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med* 2014; 6: 263ra158.
26. Michel L, Prat A. One more role for the gut: microbiota and blood brain barrier. *Ann Transl Med* 2016; 4: 15.
27. Galley JD, Nelson MC, Yu Z, Dowd SE, Walter J, Kumar PS, et al. Exposure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa-associated microbiota. *BMC Microbiol* 2014; 14: 189.
28. Sampson TR, Mazmanian SK. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe* 2015; 17: 565-76.
29. Zhang D, Chen G, Manwani D, Mortha A, Xu C, Faith JJ, et al. Neutrophil ageing is regulated by the microbiome. *Nature* 2015; 525: 528-32.
30. Hill JM, Bhattacharjee S, Pogue AI, Lukiw WJ. The gastrointestinal tract microbiome and potential link to Alzheimer's disease. *Front Neurol* 2014; 5: 43.
31. Luczynski P, McVey Neufeld KA, Oriach CS, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Growing up in a bubble: using germ-free animals to assess the influence of the gut microbiota on brain and behavior. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016; 19. pii: pyw020.
32. Díaz-Heijtz R, Wang S, Anuar F, Qian Y, Björkholm B, Samuelsson A, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 3047-52.
33. Vázquez E, Barranco A, Ramírez M, Gruart A, Delgado-García JM, Jiménez ML, et al. Dietary 2'-fucosyllactose enhances operant conditioning and long-term potentiation via gut-brain communication through the vagus nerve in rodents. *PLoS One* 2016; 11: e0166070.
34. Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology* 2011; 141: 599-609.
35. Morris G, Berk M, Carvalho A, Caso JR, Sanz Y, Walder K, et al. The role of the microbial metabolites including tryptophan catabolites and short chain fatty acids in the pathophysiology of immune-inflammatory and neuroimmune disease. *Mol Neurobiol* 2017; 54: 4432-51.
36. Bhattacharjee S, Lukiw WJ. Alzheimer's disease and the microbiome. *Front Cell Neurosci* 2013; 7: 153.
37. De Angelis M, Francavilla R, Piccolo M, De Giacomo A, Gobbetti M. Autism spectrum disorders and intestinal microbiota. *Gut Microbes* 2015; 6: 207-13.
38. Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol* 2011; 2: 94.
39. Mielcarz DW, Kasper LH. The gut microbiome in multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 2015; 17: 344.
40. Richarte V, Rosales K, Corrales M, Bellina M, Fadeuilhe C, Calvo E, et al. El eje intestino-cerebro en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad: papel de la microbiota. *Rev Neurol* 2018; 66 (Supl 1): S109-14.
41. Cassani E, Barichella M, Canello R, Cavanna F, Iorio L, Cereda E, et al. Increased urinary indoxyl sulfate (indican): new insights into gut dysbiosis in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21: 389-93.
42. Dinan TG, Cryan JF. Gut feelings on Parkinson's and depression. *Cerebrum* 2017; 2017. pii: cer-04-17.
43. Akbari E, Asemi Z, Daneshvar Kakhaki R, Bahmani F, Kouchaki E, Tamtaji OR, et al. Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind and controlled trial. *Front Aging Neurosci* 2016; 8: 256.
44. Gómez-Eguílaz M, Ramón-Trapero JL, Pérez-Martínez L, Blanco JR. The beneficial effect of probiotics as a supplementary treatment in drug-resistant epilepsy: a pilot study. *Benef Microbes* 2018; Sep 10. [Epub ahead of print].
45. Umbrello G, Esposito S. Microbiota and neurologic diseases: potential effects of probiotics. *J Transl Med* 2016; 14: 298.
46. World Health Organization & Food and Agriculture Organization of the United Nations. Probiotics in food. Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. Rome: WHO/FAO; 2006. URL: <http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>. [30.01.2015].
47. Gibson GR, Hutkins RW, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on

- the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 491-502.
48. Firmansyah A, Dwipoerwantoro PG, Kadim M, Alatas S, Conus N, Lestarina L, et al. Improved growth of toddlers fed a milk containing synbiotics. *Asia Pac J Clin Nutr* 2011; 20: 69-76.
49. Kelly JR, Allen AP, Temko A, Hutch W, Kennedy PJ, Farid N, et al. Lost in translation? The potential psychobiotic *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) fails to modulate stress or cognitive performance in healthy male subjects. *Brain Behav Immun* 2017; 61: 50-9.

The microbiota-gut-brain axis and its great projections

Introduction. The microbiota is the set of millions of microorganisms that coexist in a symbiotic way in our body. It is mainly located in the digestive tract, being distributed in function of the chemical properties and the functions of the different organs. The factors that influence its composition are multiple (diet, individual habits, diseases or drugs). It also participates in several functions of the organism such as metabolism, immunity or even the function of the central nervous system.

Development. This last interrelationship is called: gut-brain axis. For years the relationship between the microbiota and the central nervous system has been known and how they influence one over the other. It is postulated that communication occurs through three systems: the vagus nerve, the systemic pathway (with the release of hormones, metabolites and neurotransmitters) and the immune system (by the action of cytokines).

Conclusions. There are still many unknowns to be clarified in this field, but this microbiota-intestine-brain relationship is postulated as a possible pathogenic basis for neurological diseases of great health impact such as Alzheimer, Parkinson or multiple sclerosis. There are currently studies with probiotics with hopeful results in patients with Alzheimer's disease.

Key words. Alzheimer's disease. Epilepsy. Gut-brain axis. Microbiota. Multiple sclerosis. Parkinson's disease.