

## Eje microbiota-Intestino-Cerebro

**Adalberto Llinás Delgado<sup>1</sup>**

[adalbertollinas@mail.uniatlantico.edu.co](mailto:adalbertollinas@mail.uniatlantico.edu.co)

<https://orcid.org/0000-0003-0665-8180>

Universidad del Atlántico  
Barranquilla, Colombia

**Rusvelt Vargas Moranth**

[rusveltf.vargasm@unilibre.edu.co](mailto:rusveltf.vargasm@unilibre.edu.co)

<https://orcid.org/0000-0002-1014-0969>

Universidad Libre  
Barranquilla, Colombia

### RESUMEN

Las enfermedades neurodegenerativas y su relación con el sistema inmune y digestivo han despertado un interés importante en las ciencias de la salud por su impacto social y económico. El objetivo del presente estudio es contextualizar la evidencia emergente sobre el papel de la microbiota intestinal en las enfermedades neurodegenerativas y del neurodesarrollo, para lo cual se llevó a cabo una revisión documental de publicaciones científicas sobre el tema. Se encontró que la microbiota intestinal tiene un papel decisivo en las interacciones bidireccionales entre intestino y sistema nervioso y muchos de los efectos parecen estar asociados a ciertas cepas probióticas, lo que pudiese constituir una nueva estrategia adyuvante para el manejo de trastornos neurológicos.

*Palabras clave:* microbiota; intestino; cerebro.

---

<sup>1</sup> Autor Principal

# Microbiota-gut-brain axis

## ABSTRACT

Neurodegenerative diseases and their relationship with the immune and digestive systems have aroused significant interest in health sciences due to their social and economic impact. The objective of this study is to contextualize the emerging evidence on the role of the intestinal microbiota in neurodegenerative and neurodevelopmental diseases, for which a documentary review of scientific publications on the subject was carried out. It was found that the intestinal microbiota plays a decisive role in the bidirectional interactions between the intestine and the nervous system, and many of the effects seem to be associated with certain probiotic strains, which could constitute a new adjuvant strategy for the management of neurological disorders.

**Keywords:** *microbiota; gut; brain.*

*Artículo recibido 20 marzo 2023*

*Aceptado para publicación: 05 abril 2023*

## **INTRODUCCIÓN**

Según Hipócrates: “Todas las enfermedades comienzan en el aparato digestivo”. Gracias a las investigaciones se ha ampliado el conocimiento sobre los efectos que genera la ruptura del equilibrio entre el sistema inmune, la microbiota y la mucosa intestinales (Icaza, 2013).

El cerebro modula la función intestinal a través del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal y el sistema nervioso autónomo; la norepinefrina, sustancia neurotransmisora, es liberada por el cerebro durante el estrés y estimula la proliferación de patógenos intestinales (Mart’yanov, Botchkova, Plakunov, et al., 2021).

Cada vez es mayor el impacto de las enfermedades neurodegenerativas. Según Global Burden of Disease (2022), desde el año 2000 hasta 2019 el número de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) por enfermedades neurodegenerativas se incrementó de 47,55 a 65,52 Millones en todo el mundo (Figura 1), en tanto que la tasa de incidencia de cáncer colorrectal pasó de 18,85 a 28 x 100.000 en el mismo periodo (Figura 2) (GBD, 2022).

Por su parte el intestino modula las funciones del SNC al involucrar una amplia variedad de metabolitos y productos derivados de la microbiota, sustancias neuroactivas y hormonas intestinales que atraviesan a través del sistema nervioso entérico, el nervio vago, el sistema circulatorio o el sistema inmunitario para llegar al cerebro. En conjunto, estas vías se denominan eje microbiota-intestino-cerebro.

Este eje incluye al sistema nervioso entérico, el sistema nervioso autónomo, el sistema neuroendocrino, el sistema neuroinmune y el sistema nervioso central, constituyéndose en un sistema complejo que se encarga de regular el funcionamiento básico gastrointestinal con un control central de funciones que realiza el nervio vago Felice, Quigley, Sullivan, et al., 2016).

Esta conexión, es cada vez más estudiada, y se postula como una posible explicación a algunos de los más frecuentes trastornos neurológicos, por lo que el objetivo del presente estudio es contextualizar la evidencia emergente sobre el papel de la microbiota intestinal en las enfermedades neurodegenerativas y del neurodesarrollo, incluidas las neoplasias malignas del sistema nervioso central.

## **METODOLOGÍA**

La investigación es de tipo cualitativa y se empleó la técnica de revisión documental, llevando a cabo un análisis y reflexión teórica mediante diferentes fuentes sobre el tema del estudio.

Se revisaron publicaciones científicas fiables debidamente documentadas obtenidas de bases de datos bibliográficas (Scopus y Web of Science) y de manera estructurada y secuencia se hizo la búsqueda, evaluación, análisis y síntesis de la información.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **Microbiota**

La microbiota intestinal humana es el conjunto de microorganismos que habitan de forma simbiótica en el intestino (Thursby & Juge, 2017). Los determinantes biológicos (genética, desarrollo, envejecimiento), de estilos de vida (alimentación, ejercicio, consumo de fármacos, hábitos), el medio ambiente (factores externos físicos, químicos, biológicos, psicosociales) y del modelo de salud, interactúan determinando la salud de las personas. La microbiota está implicada, de un modo u otro, en cada una de estas variables (Gómez, Ramón, Pérez & Blanco, 2019).

La microbiota, es el conjunto de microorganismos que cohabitan en diferentes regiones anatómicas de individuos sanos, en un nicho ecológico determinado. Al nacer, el ser humano cuenta con un sistema inmunitario completo, pero relativamente inmaduro, reflejo de la inmadurez de los mediadores y efectores de la respuesta inmunitaria. En este proceso los microorganismos comensales juegan un papel clave, constituyen uno de los primeros estímulos inmunogénicos que el neonato enfrenta y su reconocimiento corre a cargo de receptores presentes en las células del sistema inmunitario inespecífico, fundamentalmente células dendríticas y macrófagos, que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos expresados por las bacterias, virus y hongos que componen la microbiota.

El establecimiento de la comunidad microbiana intestinal parece ser un proceso escalonado que inicia con la vida, es así como los primeros factores que afectan a la microbiota intestinal son el nacimiento por cesárea, el no amamantamiento, el medio ambiente, la edad gestacional, la genética del huésped, la exposición a infecciones en maternas o en recién nacidos y el uso de antibióticos. La microbiota intestinal tiene gran influencia en la modulación de la salud y está relacionada con la obesidad y diversas enfermedades mentales tales como trastornos del neurodesarrollo, autismo, Alzheimer y esquizofrenia (Cenit, Sanz & Codoñer, 2017).

Los diferentes estudios en este campo revelan cómo las variaciones en la composición de la microbiota intestinal influyen en todos los aspectos de la fisiología, incluyendo la obesidad, la función cerebral y el

comportamiento (Gérard, 2016; Moser, Milligan & Dao, 2022; Forte, Fernández, Palomba, et al., 2020). Aunque la microbiota intestinal característica en la obesidad ha sido estudiada en profundidad, en términos de neurociencia y enfermedad psiquiátrica el campo todavía está en su infancia, pero se están acumulando evidencias clave.

La colonización intestinal de los mamíferos comienza en el parto con la microbiota intestinal y vaginal de la madre y continúa con la leche materna. Las poblaciones bacterianas que formarán la microbiota intestinal cambian a lo largo de la vida con el medio ambiente, la carga genética, la edad, el tipo de dieta, además del estrés, infecciones y el uso de antibióticos (Coelho, Ayres, Barreto, et al., 2021).

El eje Intestino-Cerebro conforma un sistema de comunicación neurohumoral de interacción bidireccional, donde participa activamente la microbiota. Algunas investigaciones plantean la existencia de una asociación entre las alteraciones de la microbiota y la encefalopatía hepática, la ansiedad, el autismo, el colon irritable entre otras (Wang & Kasper, 2014).

Ante la presencia de cambios en la composición normal de la microbiota (Tiffany & Bäumlér, 2019) se generan modificaciones en la motilidad intestinal, afectando las secreciones normales y generalmente se produce una hipersensibilidad visceral. En la práctica clínica, la evidencia de las interacciones está asociada con trastornos del sistema nervioso central y trastornos gastrointestinales funcionales (Wei, Singh, Ro, et al., 2021).

La microbiota y la inmunidad de la mucosa intestinal interactúan para mantener la homeostasis en el intestino. Fisiológicamente, el establecimiento de la microbiota durante el nacimiento influye en el desarrollo del sistema inmunológico intestinal (Romano & Weitkamp, 2015). Cuando la microbiota intestinal se está desarrollando, la relación de ésta con el huésped resulta en la evolución de un sistema inmune intestinal único y distinto. El gran reto que enfrenta el sistema inmune de la mucosa del huésped es discriminar entre patógenos y organismos benignos mediante la estimulación protectora de la inmunidad, sin generar una respuesta inflamatoria excesiva que pudiera alterar la integridad de la mucosa intestinal (Belkaid & Hand, 2014).

El equilibrio puede afectarse por factores como la predisposición genética, la comunicación errónea entre la inmunidad innata y adaptativa, la exposición a una microbiota específica y la pérdida de la

función de barrera del intestino, considerándose, por tanto, componentes de la patogénesis de enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

Los cambios en la microbiota alteran las células neuroendocrinas y las del sistema inmune, modificando la liberación de neurotransmisores, lo que se podría traducir en algunas manifestaciones psiquiátricas (Rogers, Keating, Young, et al., 2016). Estudios desarrollados con modelos en animales expuestos a diferentes situaciones de estrés han evidenciado variaciones en la composición de la microbiota (Yoshikawa, Kurihara, Furuhashi, et al., 2017). Otros Resultados de investigaciones sugieren el uso de probióticos como una estrategia terapéutica encaminada a recuperar la armonía perdida por esos factores (Young & Huffman, 2003; Rolfé, 2000).

### **El eje microbiota- intestino-cerebro**

Es este sistema un gran complejo de comunicación neurohumoral bidireccional. Se calcula que el número total de microorganismos que componen la microbiota es de  $10 \times 10^{14}$  (Blanco & Oteo, 2013). Son muchas las patologías que se consideran asociadas a la relación multidireccional que se generan derivadas de este eje donde confluyen el nervio vago, el sistema circulatorio y el sistema inmune. El nervio es una de las vías para transmitir la información desde la microbiota al sistema nervioso central (Han, Wang, Gao, et al., 2022). Se puede considerar el nervio vago como la principal vía de comunicación constitutiva moduladora entre la microbiota y el cerebro (Carabotti, Scirocco, Maselli, et al., 2020). De igual manera las neurohormonas serotonina, catecolaminas, dopamina se liberan desde las células neuroendocrinas del intestino y actúan, directa e indirectamente, en la modulación del comportamiento (Mittal, Debs, Patel, et al., 2017).

La serotonina (5-HT), producida en un 90% en el intestino se encuentra regulada por la microbiota (Hata, Asano, Yoshihara, et al., 2017). Si bien la relación con la microbiota genera controversia, ya que la 5-HT generada por las células intestinales no atraviesa la barrera hematoencefálica y estas interconexiones ocurren de manera indirecta (Parker, Fonseca & Carding, 2020).

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 (Sharon, Garg, Debelius, et al., 2014).

El triptófano precursor de la síntesis de 5-HT central, también interviene en esta interconexión indirecta (Cerdó, Ruíz, Suárez, et al., 2017). La dopamina igualmente es objeto de la acción de la microbiota (Neuman, Debelius, Knight, et al., 2015). 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 (Yogeswara, Maneerat & Haltrich, 2020). Este neurotransmisor es fundamental en la modulación del comportamiento, tanto es así que ya hay estudios que demuestran que la administración de probióticos genera un aumento de la disponibilidad de GABA, mejorando el control de la ansiedad (Dinan, Stanton & Cryan, 2017).

Hay consenso que de manera directa ni el GABA ni la serotonina atraviesan la barrera hemato encefálica, su acción es indirecta, gracias a la acción sobre el sistema nervioso entérico (Takanaga, Ohtsuki, Hosoya, et al., 2021); otros autores han demostrado la existencia de un transportador de GABA en la barrera hemato encefálica (Sherwin, Sandhu, Dinan, et al., 2016).

La microbiota también participa en la hidrólisis de los distintos polisacáridos en ácidos grasos como el propionato, el butirato y el acetato (Raoult, 2008).

Las acciones de la microbiota también afectan al eje hipotálamo-pituitario-adrenal, regulando la liberación de cortisol (Appleton, 2018). Investigaciones demuestran que la exposición a estrés de manera continua puede impactar en el perfil de la Microbiota, la respuesta al estrés y la activación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (Galley, Nelson, Yu, et al., 2014; Van Bodegom, Homberg & Henckens, 2017).

Recientes investigaciones asocian la posible patogenia de la microbiota y su participación en la solución de enfermedades neurodegenerativas. Conforme se ahonda en el entendimiento del eje intestino-cerebro empiezan a establecerse fuertes asociaciones que hacen creer que existe una relación entre la microbiota y algunas enfermedades neurodegenerativas (Hill, Bhattacharjee, Pogue, et al., 2014).

### **Eubiosis**

Una microbiota intestinal normal constituye una barrera protectora contra los patógenos gracias al espacio que ocupa, a la capacidad de secreción de sustancias antimicrobianas y a la acidificación del medio al segregar ácidos orgánicos (Takiishi, Fenero & Cámara, 2017). Además, las bacterias

beneficiosas mantienen a las células epiteliales sanas, regulando el proceso de renovación constante, fortaleciendo la defensa frente a microorganismos invasores (Duque & Acero, 2011).

El tejido linfoide entorno a la mucosa intestinal constituye la mayor masa de tejido linfoide en el organismo, es un elemento de gran importancia en la capacidad inmunológica del huésped. Las funciones reguladoras de la respuesta inmunitaria intestinal ocurren en dos tipos de compartimentos del tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal: los tejidos linfoides organizados en forma de agregados, como las placas de Peyer, o los tejidos linfoides difusos formados por células inmunitarias dispersas distribuidas en la lámina propia de la mucosa o en el epitelio intestinal (Williams, Van Benschoten, Cimermancic, et al., 2014).

Su presencia en el intestino de gran importancia ya que el sistema inmune ofrece dos tipos de inmunidad: innata y específica (Marshall, Warrington, Watson, et al., 2018). La inmunidad innata se constituye en la primera línea de defensa, produciendo la respuesta rápida no tan específica, mientras que la inmunidad adaptativa genera una respuesta un poco más lenta pero muy específica contra un antígeno determinado, proporcionando la memoria inmunológica para una defensa duradera (Hill & Artis, 2009).

La lactancia materna es un importante factor en la modificación ulterior de la composición de la microbiota neonatal (Boudry, Charton, Le Huerou, et al., 2021).

La leche humana provee al lactante de factores inmunológicos, como inmunoglobulinas, citocinas, probióticos y prebióticos, que modulan la colonización de los microorganismos (Carr, Virmani, Rosa, et al., 2021). La exposición del neonato a nuevos microorganismos por la leche materna representa aproximadamente  $10^9$  microorganismos por litro (Łubiech & Twarużek, 2020). Comúnmente se encuentran estafilococos, corynebacterias, lactobacilos, micrococos y bifidobacterias; estas bacterias se localizan en el pezón y en los conductos lácteos por donde pasa la leche (Mueller, Bakacs, Combellick, et al., 2015).

A pesar de la complejidad de la microbiota intestinal, hay un equilibrio delicado en las poblaciones bacterianas tal, que cualquier ruptura lleva a disminuir la resistencia a la colonización patógena (Khan, Bai, Zha, et al., 2021). También los factores genéticos y medioambientales son muy importantes en el establecimiento de la microbiota intestinal; sin embargo, las contribuciones relativas de estos 2 grupos

de factores, y el mecanismo por el cual actúan, son áreas de investigación activa (Cohen, Cho, Gevers, et al., 2019).

Otros Investigadores han demostrado que la ingestión de un oligosacárido 2 Fucosil Lactosa (2-FL), encontrado en la leche materna, influye positivamente en el neurodesarrollo (Berger, Plows, Jones, et al., 2020), generando una acción sobre el hipocampo que mejora los patrones de memoria, las habilidades de aprendizaje y los diferentes marcadores de plasticidad sináptica cerebral. 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 (Bercik, Denou, Collins, et al., 2019).

### **Disbiosis**

Cuando se produce una descompensación del equilibrio microbiano en la microbiota “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 (Morris, Berk M, Carvalho et al., 2017), enfermedad de Alzheimer (Bhattacharjee & Lukiw, 2013), autismo (De Angelis, Francavilla, Piccolo, et al., 2015), esclerosis múltiple (Mielcarz & Kasper, 2015), la enfermedad de Parkinson (Sian, 2022), entre otras patologías (Zhu, Li, Lou, et al., 2021).

La defensa intestinal frente a patógenos está formada por un sistema complejo que se inicia con la microbiota intestinal, que compite por espacio y nutrientes con los microorganismos patogénicos (Nagao, Kitamoto, Kuffa, et al., 2016). Continúa con una capa de mucus que constituye la barrera física que contiene productos antimicrobianos e IgA secretora (Dupont, Heinbockel, Brandenburg, et al., 2014). Siguiendo con una monocapa de células epiteliales, con uniones estrechas, que proporciona no sólo una barrera física sino que también actúan como sensor del entorno luminal detectando la presencia de patógenos a través de receptores (Ornelas, Dowdell, Lee, et al., 2022). Bajo la capa epitelial se localizan las células implicadas en la respuesta inmunitaria, preparadas para iniciar una respuesta frente a los patógenos que logren penetrar a través de la mucosa (Weng & Walker, 2013).

En el intestino la microbiota contribuye a dos funciones principales, nutrición y defensa, existiendo un alto potencial de intercambio entre esta y el sistema inmunitario, ya que el 70-80% de las células inmunitarias residen en el intestino (Wu & Wu, 2012). Es por esto que el intestino juega un papel

indispensable en el desarrollo y mantenimiento del equilibrio inmunitario y las interacciones entre las comunidades microbianas son esenciales en la maduración del sistema en los primeros años de la vida (Zheng, Liwinski & Elinav, 2020).

La mayoría de las bacterias del intestino pueden expresar los mismos patrones moleculares asociados a patógenos expresados por bacterias, virus y hongos que componen la microbiota. Se ha demostrado que alteraciones en el proceso de colonización microbiológica predisponen y aumentan el riesgo de padecer diversas enfermedades como alergias, obesidad y diabetes (Musso, Gambino & Cassader, 2010; DeGruttola, Low & Mizoguchi, 2016). La relación entre dieta, microbiota, enfermedades inflamatorias y atópicas, es explicable a partir del papel de esta en el desarrollo de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas (Yoo, Groer, Dutra, et al., 2020).

Explorar las bondades terapéuticas ha permitido el diseño de intervenciones, como el trasplante de microbiota fecal muy eficaz en el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* (Cho, 2021). Potenciar la utilización terapéutica de la microbiota se expande como un nuevo camino para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y atópicas en la actualidad.

Debe existir un equilibrio armónico entre la microbiota intestinal, la mucosa intestinal y el sistema inmune, para mantener la homeostasis y un estado de salud beneficioso en el huésped (Hirano & Nakase, 2021). Obviamente, los factores genéticos y medioambientales son importantes en el establecimiento de la microbiota intestinal; sin embargo, las contribuciones relativas de estos factores, y el mecanismo por el cual actúan, son áreas de investigación. Además, se ha logrado establecer una relación entre la alteración de la composición de la microbiota intestinal y una desregulación del sistema inmune a nivel de respuesta innata y adaptativa.

### **Probióticos**

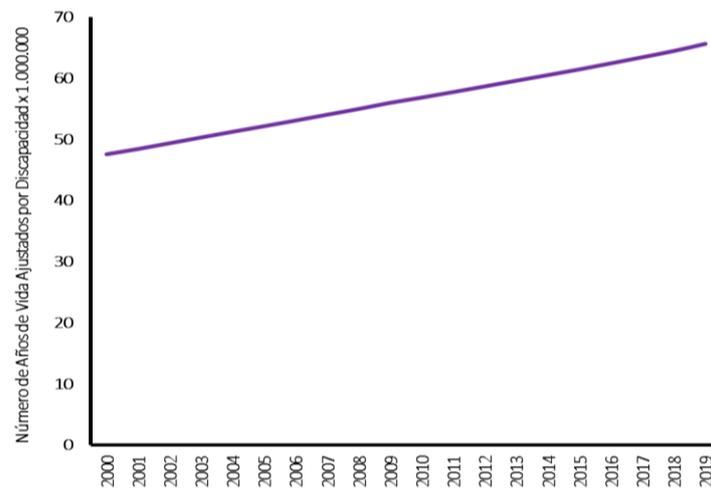
La interacción del eje microbiota intestino cerebro ha mostrado resultados importantes ante la administración de probióticos que parecen resultar eficaces en el restablecimiento de esta función defensiva siendo una vía prometedora para la recuperación de homeostasis intestinal y la salud general (Yan & Polk, 2020).

Resultaría sumamente interesante poder ofrecer la posibilidad de intentar revertir las enfermedades autoinmunes, neurológicas, alérgicas y metabólicas por medio de la manipulación de los componentes

de la microbiota (Berer, Martínez, Walker, et al., 2018). La relación entre microbiota y sistema inmunológico determina en gran manera la salud del anfitrión.

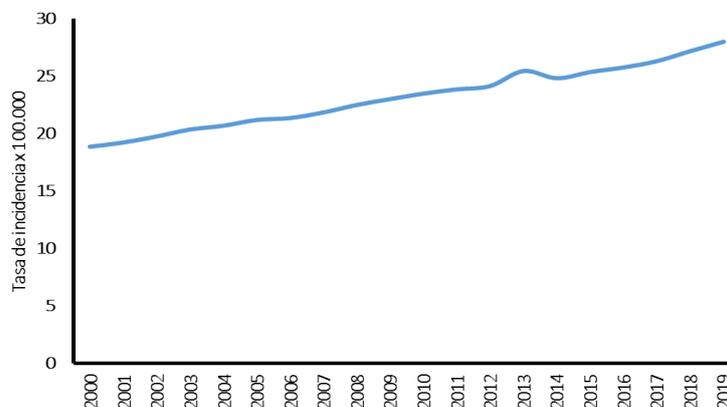
### ILUSTRACIONES, TABLAS, FIGURAS.

**Figura 1.** *Número de Años de Vida Ajustados por Discapacidad (x1.000.000) por enfermedades neurodegenerativas, de 2000 a 2019, a nivel mundial*



GBD, 2019

**Figura 2.** *Tasa de incidencia (x100.000) de cáncer colorrectal de 2000 a 2019, a nivel mundial*



GBD, 2019

### CONCLUSIONES

Los estudios revisados sugieren que la microbiota intestinal tiene un papel decisivo en las interacciones bidireccionales entre intestino y sistema nervioso. El sistema nervioso central responde a la química intestinal influyendo en los sistemas neuroendocrinos asociados con la respuesta al estrés, la ansiedad y

la función de la memoria. Muchos de estos efectos parecen estar asociados a ciertas cepas probióticas, lo que pudiese constituir una nueva estrategia adyuvante para el manejo de trastornos neurológicos.

Esta revisión del microbioma intestinal justifica la realización de estudios longitudinales y multicéntricos con una visión holística para dilucidar el papel que pueden desarrollar su uso terapéutico.

## **LISTA DE REFERENCIAS**

- Appleton J. (2018). The gut-brain axis: Influence of microbiota on mood and mental health. *Integrative Medicine: A Clinician's Journal*, 17(4), 28.
- Belkaid Y, Hand T. (2014). Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*, 157(1), 121-141.
- Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, et al. (2011). The intestinal microbiota affects central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*, 141(2), 599-609.
- Berer K, Martínez I, Walker A, Kunkel B, Schmitt-Kopplin P, Walter J, Krishnamoorthy G. (2018). Dietary non-fermentable fiber prevents autoimmune neurological disease by changing gut metabolic and immune status. *Scientific reports*, 8(1), 10431.
- Berger P, Plows J, Jones R, Alderete T, Yonemitsu C, Poulsen M, et al. (2020). Human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose links feedings at 1 month to cognitive development at 24 months in infants of normal and overweight mothers. *PloS one*, 15(2), e0228323.
- Bhattacharjee S, Lukiw W. (2013). Alzheimer's disease and the microbiome. *Frontiers in cellular neuroscience*, 7, 153.
- Blanco J, Oteo J. (2013). Gut microbiota: so much to explore! *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 11(8), 759-761.
- Boudry G, Charton E, Le Huerou I, Ferret S, Le Gall S, Even S, et al. (2021). The relationship between breast milk components and the infant gut microbiota. *Frontiers in nutrition*, 8, 629740.
- Carabotti M, Scirocco A, Maselli M, Severi C. (2015). The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of gastroenterology: quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*, 28(2), 203.

- Carr L, Virmani M, Rosa F, Munblit D, Matazel K, Elolimy A, et al. (2021). Role of human milk bioactives on infants' gut and immune health. *Frontiers in immunology*, 12, 604080.
- Cenit M, Sanz Y, Codoñer P. (2017). Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. *World journal of gastroenterology*, 23(30), 5486.
- Cerdó T, Ruíz A, Suárez A, Campoy C. (2017). Probiotic, prebiotic, and brain development. *Nutrients*, 9(11), 1247.
- Cho Y. (2021). Fecal Microbiota Transplantation Is Effective for the Treatment of Partially Treated *Clostridioides difficile* Infection. *Gut and Liver*, 15(1), 1.
- Coelho G, Ayres L, Barreto D, Henriques B, Prado M, Passos C. (2021). Acquisition of microbiota according to the type of birth: an integrative review. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*, 29, e3446.
- Cohen L, Cho J, Gevers D, Chu H. (2019). Genetic factors and the intestinal microbiome guide development of microbe-based therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 156(8), 2174-2189.
- De Angelis M, Francavilla R, Piccolo M, De Giacomo A, Gobbetti M. (2015). Autism spectrum disorders and intestinal microbiota. *Gut microbes*, 6(3), 207-213.
- DeGruttola A, Low D, Mizoguchi A, Mizoguchi E. (2016). Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models. *Inflammatory bowel diseases*, 22(5), 1137-1150.
- Dinan T, Stanton C, Cryan J. (2013). Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biological psychiatry*, 74(10), 720-726.
- Dupont A, Heinbockel L, Brandenburg K, Hornef M. (2014). Antimicrobial peptides and the enteric mucus layer act in concert to protect the intestinal mucosa. *Gut microbes*, 5(6), 761-765.
- Duque M, Acero F. (2011). Composición y funciones de la flora bacteriana intestinal. *Revista Repertorio de Medicina y Cirugía*, 20(2), 74-82.
- Felice V, Quigley E, Sullivan A, O'Keefe G, O'Mahony S. (2016). Microbiota-gut-brain signalling in Parkinson's disease: Implications for non-motor symptoms. *Parkinsonism & related disorders*, 27, 1-8.

- Forte N, Fernández A, Palomba L, Di Marzo V, Cristino L. (2020). Obesity Affects the Microbiota–Gut–Brain Axis and the Regulation Thereof by Endocannabinoids and Related Mediators. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(5), 1554
- Galley J, Nelson M, Yu Z, Dowd S, Walter J, Kumar P, et al. (2014). Exposure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa-associated microbiota. *BMC microbiology*, 14(1), 1-13.
- Gérard P. (2016). Gut microbiota and obesity. *Cellular and molecular life sciences*, 73(1), 147-162.
- Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Disability Weights. Seattle, United States of America: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2020.
- Gómez M, Ramón J, Pérez L, Blanco J. (2019). El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. *Rev Neurol*, 68(3), 111-7.
- Han Y, Wang B, Gao H, He C, Hua R, Liang C, et al. (2022). Vagus Nerve and Underlying Impact on the Gut Microbiota-Brain Axis in Behavior and Neurodegenerative Diseases. *Journal of Inflammation Research*, 6213-6230.
- Hata T, Asano Y, Yoshihara K, Kimura T, Miyata N, Zhang X, et al. (2017). Regulation of gut luminal serotonin by commensal microbiota in mice. *PloS one*, 12(7), e0180745.
- Hill D, Artis D. (2009). Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis. *Annual review of immunology*, 28, 623-667.
- Hill J, Bhattacharjee S, Pogue A, Lukiw W. (2014). The gastrointestinal tract microbiome and potential link to Alzheimer’s disease. *Frontiers in neurology*, 5, 43.
- Hirano T, Nakase H. (2021). The Multifaceted Effects of Gut Microbiota on the Immune System of the Intestinal Mucosa. *Immuno*, 1(4), 583-594.
- Icaza M. (2013). Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Revista de gastroenterología de México*, 78(4), 240-248.
- Khan I, Bai Y, Zha L, Ullah N, Ullah H, Shah S. (2021). Mechanism of the gut microbiota colonization resistance and enteric pathogen infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 1273.

- Łubiech K, Twarużek M. (2020). Lactobacillus bacteria in breast milk. *Nutrients*, 12(12), 3783.
- Marshall J, Warrington R, Watson W, Kim H. (2018). An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 14(2), 1-10.
- Mart'yanov S, Botchkova E, Plakunov V, Gannesen A. (2021). The impact of norepinephrine on mono-species and dual-species staphylococcal biofilms. *Microorganisms*, 9(4), 820.
- Mielcarz D, Kasper L. (2015). The gut microbiome in multiple sclerosis. *Current treatment options in neurology*, 17, 1-10.
- Mittal R, Debs L, Patel A, Nguyen D, Patel K, O'Connor G, et al. (2017). Neurotransmitters: The critical modulators regulating gut–brain axis. *Journal of cellular physiology*, 232(9), 2359-2372.
- Morris G, Berk M, Carvalho A, Caso J, Sanz, Y, Walder K, Maes, M. (2017). The role of the microbial metabolites including tryptophan catabolites and short chain fatty acids in the pathophysiology of immune-inflammatory and neuroimmune disease. *Molecular neurobiology*, 54, 4432-4451.
- Moser B, Milligan M, Dao M. (2022). The microbiota-Gut-Brain axis: Clinical applications in obesity and type 2 diabetes. *Revista de investigación clínica*, 74(6), 302-313.
- Mueller N, Bakacs E, Combellick J, Grigoryan Z, Domínguez M. (2015). The infant microbiome development: mom matters. *Trends in molecular medicine*, 21(2), 109-117.
- Musso G, Gambino R, Cassader M. (2010). Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? *Diabetes care*, 33(10), 2277-2284.
- Nagao H, Kitamoto S, Kuffa P, Kamada N. (2016). Pathogenic role of the gut microbiota in gastrointestinal diseases. *Intestinal research*, 14(2), 127.
- Neuman H, Debelius J, Knight R, Koren O. (2015). Microbial endocrinology: the interplay between the microbiota and the endocrine system. *FEMS microbiology reviews*, 39(4), 509-521.
- Ornelas A, Dowdell A, Lee J, Colgan S. (2022). Microbial metabolite regulation of epithelial cell-cell interactions and barrier function. *Cells*, 11(6), 944.
- Parker A, Fonseca S, Carding S. (2020). Gut microbes and metabolites as modulators of blood-brain barrier integrity and brain health. *Gut Microbes*, 11(2), 135-157.
- Raoult D. (2008). Obesity pandemics and the modification of digestive bacterial flora. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 27, 631-634.

- Rogers G, Keating D, Young R, Wong M, Licinio J, Wesselingh S. (2016). From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Molecular psychiatry*, 21(6), 738-748.
- Rolfe R. (2000). The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. *The Journal of nutrition*, 130(2), 396S-402S.
- Romano J, Weitkamp J. (2015). Maternal influences on fetal microbial colonization and immune development. *Pediatric research*, 77(1), 189-195.
- Sharon G, Garg N, Debelius J, Knight R, Dorrestein P, et al. (2014). Specialized metabolites from the microbiome in health and disease. *Cell metabolism*, 20(5), 719-730.
- Sherwin E, Sandhu K, Dinan T, Cryan J. (2016). May the force be with you: the light and dark sides of the microbiota–gut–brain axis in neuropsychiatry. *CNS drugs*, 30(11), 1019-1041.
- Sian J. (2022). Wilful pathogens provoke a gut feeling in Parkinson’s disease. *Journal of Neural Transmission*, 129(5-6), 557-562.
- Takanaga H, Ohtsuki S, Hosoya K, Terasaki T. (2001). GAT2/BGT-1 as a system responsible for the transport of  $\gamma$ -aminobutyric acid at the mouse blood–brain barrier. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 21(10), 1232-1239.
- Takiishi T, Fenero C, Câmara N. (2017). Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue barriers*, 5(4), e1373208.
- Thursby E, Juge N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical journal*, 474(11), 1823-1836.
- Tiffany C & Bäumlner A. (2019). Dysbiosis: from fiction to function. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 317(5), G602-G608.
- Van Bodegom M, Homberg J, Henckens M. (2017). Modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by early life stress exposure. *Frontiers in cellular neuroscience*, 11, 87.
- Wang Y & Kasper L. (2014). The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain, behavior, and immunity*, 38, 1-12.
- Wei L, Singh R, Ro S, Ghoshal U. (2021). Gut microbiota dysbiosis in functional gastrointestinal disorders: underpinning the symptoms and pathophysiology. *JGH Open*, 5(9), 976-987.

- Weng M, Walker W. (2013). The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. *Journal of developmental origins of health and disease*, 4(3), 203-214.
- Williams B, Van Benschoten A, Cimermancic P, Donia M, Zimmermann M, Taketani M, et al. (2014). Discovery and characterization of gut microbiota decarboxylases that can produce the neurotransmitter tryptamine. *Cell host & microbe*, 16(4), 495-503.
- Wu H, Wu E. (2012). The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut microbes*, 3(1), 4-14.
- Yan F, Polk D. (2020). Probiotics and probiotic-derived functional factors—mechanistic insights into applications for intestinal homeostasis. *Frontiers in immunology*, 11, 1428.
- Yogeswara I, Maneerat S, Haltrich D. (2020). Glutamate decarboxylase from lactic acid bacteria—A key enzyme in GABA synthesis. *Microorganisms*, 8(12), 1923.
- Yoo J, Groer M, Dutra S, Sarkar A, McSkimming D. (2020). Gut microbiota and immune system interactions. *Microorganisms*, 8(10), 1587.
- Yoshikawa K, Kurihara C, Furuhashi H, Takajo T, Maruta K, Yasutake Y, et al. (2017). Psychological stress exacerbates NSAID-induced small bowel injury by inducing changes in intestinal microbiota and permeability via glucocorticoid receptor signaling. *Journal of gastroenterology*, 52, 61-71.
- Young R, Huffman S. (2003). Probiotic use in children. *Journal of Pediatric Health Care*, 17(6), 277-283.
- Zheng D, Liwinski T, Elinav E. (2020). Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell research*, 30(6), 492-506.
- Zhu X, Li B, Lou P, Dai T, Chen Y, Zhuge A, et al. (2021). The relationship between the gut microbiome and neurodegenerative diseases. *Neuroscience Bulletin*, 37(10), 1510-1522.