

Rola mikrobioty jelitowej w patogenezie i przebiegu wybranych schorzeń układu nerwowego

Justyna Oziom, Sławomir Budrewicz

Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Etiologia wielu chorób układu nerwowego ma charakter wieloczynnikowy i wciąż nie jest do końca poznana. W ostatnich latach zyskuje na popularności teoria dotycząca zmian w obrębie mikrobioty jelitowej, które predysponują do rozwoju konkretnej jednostki chorobowej. W badaniach wskazuje się, że w przebiegu niektórych chorób zachodzą specyficzne zmiany ilościowe i jakościowe mikroflory, które często korelują z obecnością i nasileniem poszczególnych objawów. Skład i funkcjonowanie mikrobioty w dużym stopniu zależą od takich czynników, jak dieta, przyjmowane leki czy tryb życia. Z tego powodu wszelkie odchylenia od prawidłowego stanu należy rozpatrywać dwojako — jako objaw choroby lub jej konsekwencja. Znajomość przemian dokonujących się w mikroflorze jelitowej może w przyszłości pozwolić na zmniejszenie prawdopodobieństwa zachorowania, a także na złagodzenie przebiegu choroby za pomocą odpowiednio dobranych probiotyków, które być może znajdą także zastosowanie w profilaktyce schorzeń neurologicznych.

Polski Przegląd Neurologiczny 2019; 15 (1), 1–11

Słowa kluczowe: mikrobiota jelitowa, dysbioza, oś jelitowo-mózgowa

WPROWADZENIE

Rola mikroflory jelitowej w prawidłowym funkcjonowaniu człowieka jest znana od dawna. Dopiero jednak w ostatniej dekadzie jej wpływ na układ nerwowy oraz na rozwój schorzeń neurologicznych stanowi przedmiot szczegółowych badań. Liczne badania naukowe zajmują się czynnikami wpływającymi na rozwój schorzeń układu nerwowego. Od niedawna postuluje się rolę zmian mikroflory jelitowej jako ważnego elementu rozwoju dysfunkcji neurologicznych [1].

Wykazano, że mikroorganizmy symbiotyczne regulują odżywianie i metabolizm gospodarza, a także mają podstawowe znaczenie w prawidłowym funkcjonowaniu układu odpornościowego. Najnowsze wyniki badań sugerują, że bakterie jelitowe modulują zachowania organizmu i potencjalnie mogą wpływać na rozwój oraz przebieg schorzeń neurologicznych [2].

MIKROBIOTA JELITOWA

Mikrobiotę jelitową definiuje się jako specyficzny dla każdego człowieka zbiór drobnoustrojów, głównie bakterii, ale również grzybów, wirusów, archeowców i eukariota, zasiedlających dolny odcinek przewodu pokarmowego. Mikroorganizmy te licznie kolonizują ciało gospodarza — występują między innymi na skórze, w jamie nosowej i ustnej, w drogach oddechowych, przewodzie pokarmowym oraz w układzie moczowo-płciowym, największy udział jednak ma zdecydowanie mikrobiota jelitowa [3]. Szacuje się, że mikroorganizmy komensalne zawierają łącznie nawet ponad 100-krotnie więcej genów niż genom ludzki [4]. Niezakłócone funkcjonowanie tej swoistej biocenozy, a także całego układu gospodarz–mikrobiota jest warunkowane niezaburzonym składem ilościowym i jakościowym drobnoustrojów oraz prawidłowym dwukierunkowym oddziaływaniem środowiska jelitowego i układu nerwowego.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr hab. n. med. Sławomir Budrewicz, prof. nadzw.
Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Uniwersytecki Szpital Kliniczny, ul. Borowska 213, 50–556 Wrocław, tel. 71 734 31 00, faks 71 734 31 09,
e-mail: s.budrewicz@wp.pl

Copyright © 2019 Via Medica | ISSN 1734–5251 | DOI: 10.5603/PPN.2019.0005

Do głównych przedstawicieli mikroflory przewodu pokarmowego należą *Firmicutes* i *Bacteroidetes*, w mniejszym stopniu *Proteobacteria*, *Actinobacteria* i *Fusobacteria*, chociaż skład jakościowy i ilościowy bakterii w poszczególnych odcinkach przewodu pokarmowego różni się zależnie od panujących warunków [5]. Zasiedlanie organizmu człowieka rozpoczyna się już w chwili porodu i zależy między innymi od sposobu zakończenia ciąży (siłami natury, cięciem cesarskim), składu mikrobioty matki, wyjściowej kondycji noworodka [6]. Od prawidłowości tego procesu zależy odpowiednie ukształtowanie mikroflory narodzonego człowieka, która stanie się nieodłącznym elementem przewodu pokarmowego, a także pojawienie się predyspozycji do rozwoju schorzenia. Mikrobiota jelitowa jako układ dynamiczny, odpowiadający na zmieniające się warunki, w tym proces wzrostu, rozwoju i starzenia się organizmu, a także różne bodźce zewnętrzne, dostosowuje swój skład i funkcjonowanie do aktualnej sytuacji ustroju. Chociaż istnieje szeroki zakres międzyosobniczej zmienności, niektórzy badacze sugerują, że mikroflorę większości ludzi można przyporządkować do jednego z trzech wariantów lub „enterotypów” opartych na dominujących rodzajach bakterii (*Bacteroides*, *Prevotella* lub *Ruminococcus*) [7]. Ciekawy jest fakt, że do czynników o silnym i szybkim działaniu na zmiany drobnoustrojów należą schematy żywieniowe. W badaniach u ludzi zaobserwowano, że modyfikacja diety wysokotłuszczowej i niskobłonnikowej do diety niskotłuszczowej i wysokobłonnikowej spowodowała istotne zmiany w mikroflorze jelitowej już w ciągu 24 godzin. Co więcej, dieta koreluje również z enterotypem, ponieważ stwierdzono, że u osób stosujących dietę bogatą w tłuszcze zwierzęce częściej występuje enterotyp zdominowany przez *Bacteroides*, podczas gdy dieta obfitująca w węglowodany wiąże się z enterotypem zdominowanym przez *Prevotella* [8].

Zasiedlenie przewodu pokarmowego przez drobnoustroje łączy się z wytwarzaniem przez nie specyficznych metabolitów, które wpływają na funkcjonowanie układu pokarmowego, nerwowego i immunologicznego. Substancje te wspomaga-

ją również rozkładanie niestrawionego pokarmu, stanowią substraty dla licznych szlaków biochemicznych, przez co pośrednio spełniają funkcje regulacyjne w przewodzie pokarmowym. Do najważniejszych metabolitów zalicza się powstające w wyniku fermentacji błonnika krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA, *short-chain fatty acids*), do których należą kwas masłowy, octowy i propionowy. Udowodniono, że SCFA wpływają na integralność nabłonka jelitowego, która ma kluczowe znaczenie dla niezaburzonego działania bariery jelitowej. Gdy dieta staje się uboga w błonnik, drobnoustroje muszą wykorzystywać mniej korzystne energetycznie źródła, takie jak aminokwasy z białek egzogennych lub endogennych czy tłuszcze [9]. W efekcie zmniejsza się fermentacyjna aktywność mikroflory i liczba krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych jako drugorzędnych produktów końcowych [10]. Fermentacja białka może w niewielkim stopniu przyczyniać się do gromadzenia SCFA, ale w głównej mierze powoduje powstawanie kwasów tłuszczowych o łańcuchach rozgałęzionych, takich jak izomaślan, 2-metylomaślan i izowalerianian, pochodzących z aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach: waliny, izoleucyny i leucyny, które są związane z opornością na insulinę [11]. Uzupełnienie diety wysokobiałkowej lub wysokotłuszczowej błonnikiem spożywczym przywraca równowagę w składzie mikroorganizmów, obniża stężenie toksycznych metabolitów drobnoustrojów i zwiększa liczbę krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Oprócz syntezy SCFA, należy zwrócić uwagę na zdolność mikrobioty do syntezy aminokwasów, spośród których na szczególną uwagę zasługuje kwas glutaminowy (Glu), będący substratem do tworzenia neuroprzekaznika, kwasu gamma-aminomasłowego (GABA, *gamma-aminobutyric acid*). Producenci GABA w przewodzie pokarmowym należą do rodzajów *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, ze szczególnym uwzględnieniem *Lactobacillus brevis* [12].

Mikrobiota jelitowa jako element organizmu człowieka wpływa na homeostazę całego ustroju, biorąc udział w wytwarzaniu specyficznych metabolitów działających regulująco i wspomagająco zarówno na układ pokarmowy, jak i na pozostałe

układy, przede wszystkim nerwy i odpornościowy. Ponadto jej skład i funkcjonowanie odzwierciedlają obecność patologicznych procesów toczących się w organizmie gospodarza, jednocześnie mikrobiota jest wrażliwa na wszelkie zmiany środowiska wewnętrznego czy zewnętrznego, w tym na zmiany nawyków żywieniowych. Z tego powodu zmiany w równowadze ilościowej i jakościowej mikroflory mogą mieć dwojaką naturę: są objawem choroby, niejednokrotnie wczesnym, albo też jedną z przyczyn schorzenia.

OŚ JELITOWO-MÓZGOWA

Dwukierunkowa wymiana sygnałów między przewodem pokarmowym a mózgiem jest niezbędna do utrzymania homeostazy ustroju. Jest ona regulowana w układzie nerwowym (ośrodkowym i jelitowym), a także na poziomie hormonalnym i immunologicznym. Zakłócenia tych sygnałów powodują zmiany w odpowiedzi na stres i w konsekwencji przyczyniają się do rozwoju choroby.

Istotną rolę w utrzymaniu równowagi opisanego układu odgrywają mikroorganizmy zasiedlające jelito człowieka. Biorą one udział we współtworzeniu bariery jelitowej i pozostają jednym z jej najbardziej dynamicznych i kluczowych elementów. Bariera jelitowa składa się ponadto z warstwy komórek nabłonka jelitowego i enterocytów, komórek śródbłonka oraz struktur układu limfatycznego, krwionośnego, nerwowego i immunologicznego (GALT, *gut-associated lymphatic tissue*) [13]. Taka budowa warunkuje nie tylko oddzielenie środowiska przewodu pokarmowego, w którym bytują drobnoustroje, od innych struktur, ale też selektywną przepuszczalność bariery dla różnego rodzaju substancji, cząstek czy komórek, co chroni przed rozwojem stanu zapalnego i pojawieniem się objawów choroby [14]. Bariera ta spełnia swoją funkcję tylko wtedy, gdy mikrobiota jelitowa nie jest naruszona działaniem niekorzystnych czynników, takich jak niezdrowa dieta (o niskiej zawartości błonnika, wysokotłuszczowa — zwłaszcza bogata w tłuszcze nasycone czy obfitująca w cukry proste), leki (w tym niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory pompy protonowej), antybiotyki, przewlekły stres, choroby autoimmunologiczne

czy upośledzenie perfuzji jelitowej [15]. Stan zachwianej równowagi mikrobioty, określanej jako dysbioza, prowadzi do zwiększenia przepuszczalności bariery jelitowej, co skutkuje przenikaniem antygenów do światła jelita, pobudzeniem GALT i rozwojem stanu zapalnego.

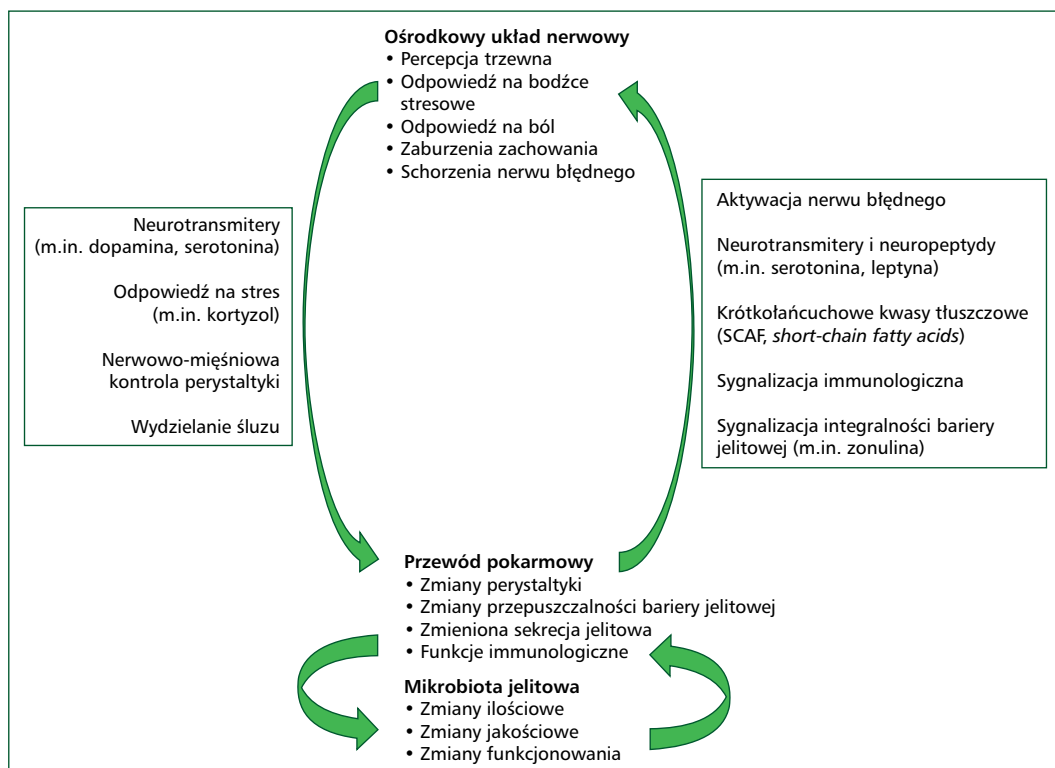
Wymiana sygnałów między mikrobiotą, przewodem pokarmowym a układem nerwowym przebiega wielotorowo i stale, dzięki czemu organizm może szybko reagować na niekorzystne czynniki działające w jego wnętrzu lub na zewnątrz (ryc. 1) [16]. Układ nerwowy w odpowiedzi na bodźce stresowe, bólowe czy docierające z narządów wewnętrznych moduluje procesy zachodzące w organizmie za pomocą neurotransmiterów, takich jak dopamina czy serotonina, wpływa na wydzielanie kortyzolu, wydzielanie śluzu w przewodzie pokarmowym i kontroluje perystaltykę jelit. Te wszystkie działania mogą być też wywołane przez nieprawidłowości w obrębie mikroflory jelitowej (zmiany ilościowe i jakościowe, zaburzenia funkcji) czy samego przewodu pokarmowego (zwiększona przepuszczalność bariery jelitowej, zaburzenia perystaltyki i sekrecji jelitowej, dysfunkcja układu immunologicznego). Zmiany te aktywują nerw błędny, który jest kluczowym elementem osi jelitowo-mózgowej, a także są przekazywane do ośrodkowego układu nerwowego przez neurotransmitery iuropeptydy, metabolity mikroflory, w tym SCFA, czy związki sygnalizujące zaburzenia integralności bariery jelitowej (zonulina) [17].

ZABURZENIA NEURORZWOJOWE

Do najbardziej rozpowszechnionych schorzeń neurorozwojowych zalicza się zaburzenia ze spektrum autyzmu (ASD, *autism spectrum disorders*), które należą do jednych z najczęstszych pod względem zachorowalności i istotnie wpływających na sytuację społeczną chorych. Co więcej, w ostatnich latach zaobserwowano wzrost częstości występowania ASD w wielu krajach.

Zaburzenia ze spektrum autyzmu

Zaburzenia ze spektrum autyzmu definiuje się jako zaburzenia neurorozwojowe obejmujące dysfunkcje zachowania i interakcji personalnych,



Rycina 1. Oś jelitowo-mózgowa (na podstawie [16], zmodyfikowano)

w szczególności w zakresie komunikowania się i więzi społecznych [18]. Chociaż ASD jest zbiorem wysoce heterogennym zarówno pod względem etiologii, jak i obrazu klinicznego, to na uwagę zasługuje fakt, że wystąpienie schorzenia oraz jego przebieg zależą nie tylko od wpływu czynników genetycznych, ale także w dużej mierze czynników środowiskowych. Wymienić tu należy między innymi ekspozycję prenatalną, jak i po urodzeniu na działanie różnorodnych niekorzystnych bodźców, w tym substancji chemicznych i narkotyków, stresu, infekcji, czynników żywieniowych. U większości chorych współwystępują zaburzenia żołądkowo-jelitowe, wśród których dominują zaparcia, wzdęcia, biegunki, ból brzucha, nadmierne wytwarzanie gazów [13, 19], co wskazuje na niezaprzeczalny udział mikrobioty jelitowej. Dysbiotyczna mikroflora może wpływać na rozwój ogólnoustrojowego stanu zapalnego przez hiperaktywację limfocytów Th1 i Th17 oraz na zaburzenie integralności bariery krew mózg, do czego często dochodzi w przebiegu chorób z grupy ASD [20]. Wynika to z negatywne-

go wpływu dysbiozy na przepuszczalność bariery jelitowej i nadmierną produkcję oraz wydzielanie do krwiobiegu silnych prozapalnych endotoksyn, lipopolisacharydów (LPS), co skutkuje wzrostem produkcji cytokin i w konsekwencji zwiększonym wydzielaniem neuropeptydów. Lipopolisacharydy wyraźnie wpływają na modulację ośrodkowego układu nerwowego, zwiększając aktywację obszarów odpowiadających za kontrolę emocjonalną, takich jak ciało migdałowate [21].

Najnowsze badania wskazują na dysregulację mikrobioty w przebiegu ASD, zarówno pod względem ilościowym, jak i jakościowym. W dolnym odcinku przewodu pokarmowego chorych wykazano zwiększone występowanie takich gatunków, jak między innymi *Streptococcus*, *Clostridium*, *Rhodococcus*, *Halomans*, *Akkermansia*, oraz zachwianie stosunku *Firmicutes/Bacteroidetes* ze wzrostem szczepów *Bacteroidetes*. Jednocześnie odnotowano znaczący spadek populacji *Pseudomonas*, *Sphingomonas*, *Citrobacter*, *Achromobacter*, *Roseateles* [22]. Zmiany dotyczą również

przedstawicieli grzybów, spośród których *Candida* występuje nawet ponad 2-krotnie liczniej niż u zdrowych osób [23]. Dodatkowo między niektórymi objawami z przewodu pokarmowego a specyficznymi zmianami w obrębie mikroflory jelitowej wykazano ścisłe zależności — w przypadku zaparc, częstych w grupie chorych z ASD, zaobserwowano istotną korelację tego objawu z nadmiernym wzrostem *Escherichia/Shigella* [24] oraz *Clostridium cluster XVIII*, jednocześnie stwierdzono proporcjonalne zmniejszenie populacji *Gemmiger* i *Ruminococcus* [23].

Chociaż kolejne badania systematycznie wskazują na nowe odmienności składu mikrobioty jelitowej w przebiegu ASD w porównaniu ze zdrową populacją, istotne jest to, że każde takie zachwianie prawidłowego stanu implikuje dysproporcję metabolitów produkowanych przez mikroorganizmy, w tym SCFA czy aminokwasów aromatycznych modulujących działanie ośrodkowego układu nerwowego i mogących wpływać na rozwój objawów neurologicznych. Najnowsze badania wymieniają znaczący wzrost stężenia izopropanolu i p-krezolu w kale pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami ze spektrum autyzmu, ponadto występuje obniżone stężenie GABA. Niektóre metabolity wydają się na tyle charakterystyczne dla poszczególnych zmian mikrobioty w przebiegu autyzmu, że pojawiają się sugestie wykorzystania kilku z nich jako łatwych do oznaczania biomarkerów — w tym nikotynianu, kaprynianu, tyminy, glutaminy czy asparaginianu [25].

Odtworzenie prawidłowej mikroflory jelitowej u chorych wyłącznie za pomocą diety stanowi duże wyzwanie zarówno ze względu na konieczność długotrwałego zdyscyplinowanego odżywiania się pacjenta, jak i z powodu dysfunkcji behawioralnych oraz zaburzeń integracji sensorycznej u chorych z ASD. Wymusza to więc poszukiwanie metod pozwalających na szybsze i trwalsze uzyskanie stanu eubiozy. Badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych oraz obserwacje grup chorych z ASD potwierdziły skuteczność probiotyków w łagodzeniu objawów neurologicznych [26]. Według definicji probiotykami określa się żywe komórki bakteryjne, które wprowadzone do orga-

nizmu w odpowiedniej ilości korzystnie oddziałują na stan zdrowia gospodarza. Prebiotykami natomiast określa się składniki żywnościowe zdolne do wywołania specyficznych zmian w składzie oraz aktywności mikroflory żołądkowo-jelitowej [27]. Połączenie zaś probiotyku z prebiotykiem, nazywane synbiotykiem, dzięki bazowaniu na synergistycznym działaniu obu składników ma wykazywać największy potencjał przywracania homeostazy mikroflory — dlatego oprócz stosowania samych probiotyków tak istotna jest prawidłowa, zbilansowana dieta [28]. Działania wymienionych „biotyków” skupiają się na zastąpieniu nieprawidłowej flory jelitowej szczepami, które w warunkach fizjologicznych zasiedlają licznie przewód pokarmowy i warunkują prawidłowy rozwój, wzrost i funkcjonowanie całego organizmu. Wszelkie zmiany w obrębie mikroflory, spowodowane między innymi nieprawidłową dietą, współwystępującymi schorzeniami, niedoborami odporności czy przewlekłą antybiotykoterapią mogą zaostrzać czy wręcz wywoływać objawy choroby podstawowej, w tym objawy ASD [29]. Mimo niewielkiej liczby przeprowadzonych do tej pory u ludzi badań z wykorzystaniem probiotyków udokumentowano poprawę stanu klinicznego ze znacznym złagodzeniem bądź nawet całkowitym ustąpieniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz zmniejszeniem niektórych objawów neuropsychiatrycznych, w tym deficytów behawioralnych czy zaburzeń emocjonalnych [30]. Obiecujące wydają się wyniki eksperymentu przeprowadzonego na modelu zwierzęcym, dotyczące pozytywnego wpływu *Lactobacillus reuteri* — powszechnie występującego komensala jelitowego u ludzi, obecnego także w ludzkim mleku — na redukcję stężenia LPS, co skutkowało znacznym złagodzeniem lub nawet ustąpieniem objawów charakterystycznych dla ASD [31].

W niektórych przypadkach ze szczególnie nasiloną manifestacją objawów żołądkowo-jelitowych, zwłaszcza przy współwystępującym zakażeniu *Clostridium difficile*, podejmuje się eksperymentalne próby transplantacji mikrobioty jelitowej, często w skojarzeniu z leczeniem wankomycyną, co zwykle okazuje się terapią jednocześnie szybką i skuteczną [32].

Mimo że probiotyki nie są jeszcze powszechnie zalecane w leczeniu pacjentów z ASD, coraz więcej badań dowodzi ich skuteczności. Być może będą one stosowane wkrótce w standardowym postępowaniu w zaburzeniach ze spektrum autyzmu.

SCHORZENIA NEUROZWYRODNIENIOWE

Grupa schorzeń neurozwyrodnieniowych obejmuje choroby o różnej etiologii, przebiegu i rokowaniu, charakteryzujące się postępującym przebiegiem, nieuchronnie prowadzącym do utraty komórek nerwowych. Cechują się one częstym występowaniem w większości krajów, zwłaszcza w populacji starszych pacjentów.

Choroba Parkinsona

Chorobę Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) definiuje się jako postępujące schorzenie neurozwyrodnieniowe, charakteryzujące się zanikiem neuronów dopaminergicznych oraz akumulacją alfa-synukleiny w istocie czarnej i innych obszarach ośrodkowego układu nerwowego. Oprócz typowych objawów ruchowych, takich jak drżenie, bradykineza i sztywność, występują także pewne objawy pozaruchowe znacznie obniżające jakość życia pacjentów, między innymi dolegliwości żołądkowo-jelitowe, sercowo-naczyniowe, utrata węchu, zaburzenia snu i wiele innych [33].

Wieloczynnikowa etiologia PD uwzględnia zarówno podłoże genetyczne, w tym mutacje w genach *PRKN* i *SNCA*, a także rolę allelu $\epsilon 4$ apolipoproteiny E (ApoE), zwiększające ryzyko otępienia w przebiegu synukleinopatii [34], jak i czynniki środowiskowe, spośród których bezsprzecznie zaskakuje na uwagę rola mikrobioty jelitowej. Zmiany w składzie mikroflory jelitowej mogą powodować upośledzenie funkcji bariery jelitowej i wzrost jej przepuszczalności, co wpływa nie tylko na komórki nabłonka przewodu pokarmowego i układ odpornościowy, ale także na układ nerwowy jelit. Wzajemne oddziaływanie między mózgiem a jelitem i mikrobiotą warunkują kształtowanie odpowiedzi pro- lub przeciwzapalnej, co wobec zaburzonego składu lub funkcji mikroflory dodatkowo predisponuje do rozwoju pozaruchowych objawów choroby, które mogą na długo wyprzedzać objawy

ruchowe. Najczęściej wśród tej grupy objawów występują: zaparcia, nudności, dysfagia, zaburzenia wydzielania śliny czy zaburzenia defekacji [35].

W pierwszych badaniach poszukujących związku między drobnoustrojami a organizmem człowieka w patogenezie PD odkryto częste występowanie zakażenia *Helicobacter pylori* u chorych z PD [36]. W ostatnich latach wykazano specyficzne dla PD zmiany w obrębie mikroflory jelitowej. Stwierdzono między innymi zmniejszenie populacji *Prevotellaceae*, które jako bakterie komensalne są zaangażowane w wytwarzanie mucyny w śluzówce jelita, oraz krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych [7]. Zmniejszenie liczebności *Prevotellaceae* skutkuje więc zwiększeniem przepuszczalności bariery jelitowej, a w konsekwencji — zwiększeniem ekspozycji na antygeny i substancje toksyczne, prowadząc do zwiększenia syntezy alfa-synukleiny.

W najnowszych badaniach wskazuje się na ciekawą zależność przebiegu PD od określonych zmian ilościowych i jakościowych mikroflory jelitowej. Na przykład stwierdzono wyraźną korelację między zwiększoną liczebnością *Enterobacteriaceae* a prezentowaniem zaburzeń postawy i chodu w przebiegu PD w porównaniu z pacjentami, u których dominowało drżenie [37]. Z kolei zmniejszenie populacji *Bifidobacterium* może usposabiać do wystąpienia objawów wytwórczych, spadek liczebności *Bacteroides fragilis* zaś wiąże się z utratą motywacji u chorych [38]. Co więcej, niektórzy badacze postulują możliwość łącznej oceny nasilenia zaparć oraz liczebności *Prevotellaceae*, *Lactobacillaceae*, *Bradyrhizobiaceae* i *Clostridiales IV* w celu identyfikowania przypadków PD z czułością 66,7% i swoistością 90,3% [37].

Należy pamiętać, że na skład mikrobioty jelitowej wpływają nie tylko schorzenia będące zarówno przyczyną zmian w obrębie mikroflory, jak i ich konsekwencją, ale też cała gama zachowań, predyspozycji osobniczych i nawyków obecnych w codziennym życiu każdego człowieka. Oznacza to, że niebagatelny wpływ na mikroorganizmy przewodu pokarmowego wywierają przyzwyczajenia żywieniowe, przyjmowane leki, używki, styl i środowisko życia (z rozróżnieniem nie tylko na

obszary geograficzne, ale też miasto/wieś) i wiele innych czynników [39]. Warto zaznaczyć, że dieta obfitująca w błonnik promuje rozwój bakterii wytwarzających SCFA w okrężnicy, co ma przeciwzapalny wpływ.

Mając na uwadze istotną rolę drobnoustrojów jelitowych w rozwoju objawów PD, podejmuje się próby przywrócenia równowagi mikrobioty i zarazem łagodzenia objawów choroby przy użyciu probiotyków. Ponadto stwierdzono, że probiotyki wykazują działanie zmniejszające lęk i depresję, co tłumaczy się na przykładzie wykorzystania modeli zwierzęcych. Zaobserwowano, że przewlekłe leczenie probiotycznym szczepem *Lactobacillus rhamnosus* obniża ekspresję mRNA GABA A α 2 w korze przedczołowej i ciele migdałowatym, ale zwiększa GABA A α 2 w hipokampie, czemu towarzyszy zmniejszenie lęku i depresji, ale tylko w przypadku braku uszkodzenia nerwu błędnego. Potwierdza to jego istotną rolę w komunikacji w osi jelitowo-mózgowej [40].

Poznanie szczegółowych zależności między zmienioną mikrobiotą a specyficznymi objawami choroby, a także poszukiwanie nowych metod leczniczych, bazujących na znajomości przemian zachodzących w obrębie mikroflory jelitowej daje nadzieję na skuteczność przyszłych terapii, jak również wczesnej diagnostyki, gdy objawy ruchowe nie są jeszcze w pełni wyrażone.

Choroba Alzheimera

Istotą choroby Alzheimera (AD, *Alzheimer's disease*) jest postępujący proces neurodegeneracji związany z akumulacją nieprawidłowo sfałdowanego białka β -amyloidu z jednoczesnym tworzeniem splotów neurofibrylarnych, składających się z hiperfosforylowanego białka tau [41].

Wykazano, że na zachwianie homeostazy mikrobioty jelitowej ogromny wpływ wywierają stężenie LPS, a także amyloid syntetyzowany przez niektóre bakterie. *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Salmonella typhimurium*, *Bacillus subtilis*, *Mycobacterium tuberculosis* i *Staphylococcus aureus* to tylko kilka przykładów szczepów zdolnych do pozakomórkowego wytwarzania włókien amyloidowych [42]. Dodatkowo stwierdzono, że

endotoksyna *E. coli* nasila tworzenie włókienek beta-amyloidu *in vitro* i z tego powodu może być zaangażowana w patogenezę AD [43]. W wyniku wzrostu liczebności szczepów prozapalnych rozwija się stan zapalny w obrębie układu nerwowego, który w połączeniu z przeciwdrobnoustrojowym działaniem beta-amyloidu predysponuje do szybkiego wystąpienia objawów AD.

Biorąc pod uwagę, że na mikroorganizmy jelitowe wpływają również takie czynniki, jak wiek, dieta, leki czy styl życia, udział mikroflory w tworzeniu i dystrybucji amyloidu staje się jeszcze ważniejszy u osób starszych, gdy zarówno nabłonek przewodu pokarmowego, jak i bariera krew-mózg stają się bardziej przepuszczalne dla małych cząsteczek [44]. Ponadto sam proces starzenia także wpływa na zmianę składu mikroflory jelitowej; liczebność *Bacteroidetes* rośnie w porównaniu z *Firmicutes* i *Bifidobacteria*, choć oczywiście występują znaczne różnice międzyosobnicze. Na tę zmienność mogą wpływać między innymi odmiennie schematy dietetyczne czy różne sytuacje mieszkaniowe (szpitale, społeczność, rehabilitacja lub długoterminowa opieka domowa) [45].

Wykazano, że stosowanie zdrowej, zbilansowanej diety opierającej się na wysokim spożyciu produktów pełnoziarnistych, świeżych owoców, warzyw, roślin strączkowych, ryb i niskotłuszczowych produktów mlecznych (zapewniających większe spożycie witaminy B12, witaminy D i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych n-3) przy niskim spożyciu rafinowanych cukrów, produktów wysoko przetworzonych, wysoko tłuszczowych produktów mlecznych, masła i przetworzonego mięsa wiąże się z niższą akumulacją β -amyloidu w mózgu i wyższym mózgowym metabolizmem glukozy, co potwierdzono za pomocą technik neuroobrazowania. Wyniki takie uzyskano zarówno u osób z czynnikami ryzyka AD, jak i bez nich, które pierwotnie nie prezentowały zaburzeń poznawczych ani innych objawów klinicznych schorzenia [46].

Mimo że określenie roli mikrobioty jelitowej w rozwoju AD wciąż wymaga dalszych badań, uważa się, że świadomie podejmowane działania prozdrowotne, w tym zrównoważona dieta, odpowiedni styl życia, unikanie używek, pozwalają

możliwie najdłużej utrzymać homeostazę w obrębie mikroflory jelitowej, a co za tym idzie — prawidłowe funkcjonowanie bariery jelitowej i osi jelitowo-mózgowej.

Choroba Huntingtona

Choroba Huntingtona (HD, *Huntington's disease*) jest schorzeniem dziedzicznym z pierwszą manifestacją kliniczną w wieku 30–50 lat. Dotychczas przeprowadzono niewiele badań dotyczących zmian mikrobioty jelitowej, które mogłyby wpływać na przebieg schorzenia. Wykazano jednak w grupie chorych nieprezentujących jeszcze objawów ruchowych pewne zmiany w surowicy wywołane działaniem metabolitów flory jelitowej, co pośrednio może przemawiać za jej rolą także w tym schorzeniu [47].

CHOROBY NEUROIMMUNOLOGICZNE I NEUROZWYRODNIENIOWE

Do schorzeń wykazujących podłoże neurozwyrodnieniowe, a jednocześnie cechujących się istotnym wpływem układu immunologicznego na ich rozwój i przebieg zalicza się stwardnienie rozsiane (MS, *multiple sclerosis*).

Stwardnienie rozsiane

Charakterystyczny dla MS jest wieloogniskowy i wielofazowy proces neurozwyrodnieniowy, u którego podstaw leżą procesy autoimmunologiczne skierowane przeciwko komórkom wytwarzającym mielinę [48]. Warunkiem prawidłowego funkcjonowania układu mikrobiota–gospodarz jest szczelna, selektywnie przepuszczalna bariera jelitowa. Zmniejszenie integralności tej bariery, które wykazano u chorych z MS, jest spowodowane znacznie zmienioną florą jelitową. Prowadzi to do dysregulacji układu immunologicznego i amplifikacji procesów skierowanych przeciwko własnym komórkom organizmu.

U chorych udokumentowano obniżenie liczebności *Bacteroidetes* oraz *Faecalibacterium* [48], przy czym *Faecalibacterium prausnitzii* wytwarza kwas masłowy, który z kolei stymuluje limfocyty T regulatorowe warunkujące tolerancję immunologiczną [49]. Inne badania pozwoliły na zidentyfiko-

wanie kolejnych szczepów zaangażowanych w regulację odpowiedzi limfocytów T — stwierdzono, że *Akkermansia muciniphila* wykazuje znaczny rozrost w przewodzie pokarmowym chorych, co jest interesujące ze względu na fakt, że ekstrakty *A. muciniphila* potęgowały różnicowanie limfocytów T w kierunku komórek efektorowych Th1. Dodatkowo obserwowano zwiększenie liczebności *Acinetobacter* w przebiegu MS [50].

Ważną rolę odgrywają metabolity produkowane przez mikrobiota, które wpływają modulująco na działanie komórek T regulatorowych i efektorowych. Na przykład polisacharyd A [51] i agoniści receptorów węglowodorów arylowych sprzyjają wytwarzaniu interleukiny 10 (IL-10) w limfocytach T [52], które tłumią stan zapalny w ośrodkowym układzie nerwowym. Uważa się, że komórki mikrogleju i astrocyty uczestniczą w procesach neurozwyrodnieniowych w MS [53]. Interesujące jest więc odkrycie, że metabolity wytwarzane przez mikrobiota regulują aktywność mikrogleju i astrocytów [54], co pozwala mikroflorze jelitowej wpływać na patogenezę MS.

W doświadczeniach na modelu zwierzęcym wykazano skuteczność szczepów z rodzaju *Lactobacillus* w zależnej od IL-10 aktywacji limfocytów T regulatorowych oraz związane z tym zmniejszenie stężenia cytokin prozapalnych. Pozwala to przypuszczać, że szczepy te podawane w formie probiotyku sprawdzą się jako czynnik łagodzący objawy choroby.

PODSUMOWANIE

Wyniki badań nad rolą mikrobioty jelitowej w patogenezie schorzeń neurologicznych wskazują, że eubioza odzwierciedla prawidłowe funkcjonowanie organizmu człowieka w układzie gospodarz–mikroflora. W przypadku chorób dochodzi do zmian mikrobioty zarówno ilościowych, jak i jakościowych, często połączonych z wytwarzaniem metabolitów promujących procesy patologiczne. Ze względu na znaczący udział drobnoustrojów w formowaniu prawidłowej bariery jelitowej każde zachwianie równowagi w obrębie mikroflory może zaburzyć funkcjonowanie tej bariery, wywołać odpowiedź układu nerwowego i immunologicznego,

co prowadzi do manifestacji objawów klinicznych schorzenia. Mimo że doświadczenia na modelach zwierzęcych oraz liczne obserwacje pacjentów wykazują wysoce specyficzne dla różnych jednostek chorobowych zaburzenia mikroflory, wciąż nie można z całkowitą pewnością stwierdzić, czy zmiany te są pierwotne, czy wtórne do toczącej się choroby.

Na podstawie wstępnych badań przeprowadzonych u ludzi wskazuje się na zmiany w mikrobiomie jako potencjalny biomarker rozwijającego się schorzenia neurologicznego, pozwalający określić początek, zmienność fenotypową i aktywność choroby. Ponadto niezwykle obiecująca wydaje się możliwość wykorzystania charakterystyki zmian mikrobiomu do ustalenia leczenia w celu uzyskania ściśle określonych dla danego chorego korzyści lub w przypadkach chorób współistniejących — takie dostosowanie terapii, aby osiągnąć najlepsze wyniki.

Mając na uwadze określone zmiany w mikrobiomie, badacze podejmują próby ich modyfikacji za pomocą pre- i probiotyków, co w wielu przypadkach powoduje złagodzenie objawów klinicznych i przywrócenie równowagi mikroflory. Stwarza to nadzieję na powszechne wykorzystanie takiej formy terapii w przyszłości, chociaż wciąż potrzebne są dalsze badania, które potwierdzą długofalową skuteczność tego postępowania oraz jego zasadność w działaniach profilaktycznych.

Podsumowując, warto przypomnieć, że badacze nadal są całkowicie zgodni co do korzystnego wpływu na organizm człowieka zbilansowanej diety bogatej w błonnik, unikania używek oraz prowadzenia higienicznego i aktywnego trybu życia w każdym wieku.

PIŚMIENNICTWO

1. Sampson TR, Mazmanian SK. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe*. 2015; 17(5): 565–576, doi: [10.1016/j.chom.2015.04.011](https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.011), indexed in Pubmed: 25974299.
2. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014; 157(1): 121–141, doi: [10.1016/j.cell.2014.03.011](https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011), indexed in Pubmed: 24679531.
3. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012; 486(7402): 207–214, doi: [10.1038/nature11234](https://doi.org/10.1038/nature11234), indexed in Pubmed: 22699609.
4. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*. 2006; 124(4): 837–848, doi: [10.1016/j.cell.2006.02.017](https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.017), indexed in Pubmed: 16497592.
5. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005; 308(5728): 1635–1638, doi: [10.1126/science.1110591](https://doi.org/10.1126/science.1110591), indexed in Pubmed: 15831718.
6. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, et al. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2016; 16(1): 86, doi: [10.1186/s12876-016-0498-0](https://doi.org/10.1186/s12876-016-0498-0), indexed in Pubmed: 27475754.
7. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. MetaHIT Consortium. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011; 473(7346): 174–180, doi: [10.1038/nature09944](https://doi.org/10.1038/nature09944), indexed in Pubmed: 21508958.
8. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011; 334(6052): 105–108, doi: [10.1126/science.1208344](https://doi.org/10.1126/science.1208344), indexed in Pubmed: 21885731.
9. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*. 2016; 165(6): 1332–1345, doi: [10.1016/j.cell.2016.05.041](https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041), indexed in Pubmed: 27259147.
10. Russell WR, Gratz SW, Duncan SH, et al. High-protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health. *Am J Clin Nutr*. 2011; 93(5): 1062–1072, doi: [10.3945/ajcn.110.002188](https://doi.org/10.3945/ajcn.110.002188), indexed in Pubmed: 21389180.
11. Newgard CB, An J, Bain JR, et al. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab*. 2009; 9(4): 311–326, doi: [10.1016/j.cmet.2009.02.002](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.02.002), indexed in Pubmed: 19356713.
12. Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, et al. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol*. 2012; 113(2): 411–417, doi: [10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x), indexed in Pubmed: 22612585.
13. Skonieczna-Żydecka K, Łoniewski I, Maciejewska D, et al. Intestinal microbiota and nutrients as determinants of nervous system function. Part I. Gastrointestinal microbiota. *Aktualn Neurol*. 2017; 17(4): 181–188, doi: [10.15557/an.2017.0020](https://doi.org/10.15557/an.2017.0020).
14. Lee SH. Intestinal permeability regulation by tight junction: implication on inflammatory bowel diseases. *Intest Res*. 2015; 13(1): 11–18, doi: [10.5217/ir.2015.13.1.11](https://doi.org/10.5217/ir.2015.13.1.11), indexed in Pubmed: 25691839.
15. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, et al. Intestinal permeability — a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol*. 2014; 14: 189, doi: [10.1186/s12876-014-0189-7](https://doi.org/10.1186/s12876-014-0189-7), indexed in Pubmed: 25407511.
16. Toribio-Mateas M. Harnessing the power of microbiome assessment tools as part of neuroprotective nutrition and lifestyle medicine interventions. *Microorganisms*. 2018; 6(2), doi: [10.3390/microorganisms6020035](https://doi.org/10.3390/microorganisms6020035), indexed in Pubmed: 29693607.
17. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, et al. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. 2015; 28(2): 203–209, indexed in Pubmed: 25830558.
18. Amaral DG. The promise and the pitfalls of autism research: an introductory note for new autism researchers. *Brain Res*. 2011; 1380: 3–9, doi: [10.1016/j.brainres.2010.11.077](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.11.077), indexed in Pubmed: 21129367.
19. Wasilewska J, Jarocka-Cyrta E, Kaczmarski M. [Gastrointestinal abnormalities in children with autism]. *Pol Merkur Lek*. 2009; 27(157): 40–43, indexed in Pubmed: 19650428.

20. Onore CE, Nordahl CWu, Young GS, et al. Levels of soluble platelet endothelial cell adhesion molecule-1 and P-selectin are decreased in children with autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry*. 2012; 72(12): 1020–1025, doi: [10.1016/j.biopsych.2012.05.004](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.05.004), indexed in Pubmed: [22717029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22717029/).
21. Haba R, Shintani N, Onaka Y, et al. Lipopolysaccharide affects exploratory behaviors toward novel objects by impairing cognition and/or motivation in mice: possible role of activation of the central amygdala. *Behav Brain Res*. 2012; 228(2): 423–431, doi: [10.1016/j.bbr.2011.12.027](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.12.027), indexed in Pubmed: [22209851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22209851/).
22. Lee Y, Park JY, Lee EH, et al. Rapid assessment of microbiota changes in individuals with autism spectrum disorder using bacteria-derived membrane vesicles in urine. *Exp Neurobiol*. 2017; 26(5): 307–317, doi: [10.5607/en.2017.26.5.307](https://doi.org/10.5607/en.2017.26.5.307), indexed in Pubmed: [29093639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29093639/).
23. Strati F, Cavalieri D, Albanese D, et al. New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome*. 2017; 5(1): 24, doi: [10.1186/s40168-017-0242-1](https://doi.org/10.1186/s40168-017-0242-1), indexed in Pubmed: [28222761](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28222761/).
24. Williams BL, Hornig M, Buie T, et al. Impaired carbohydrate digestion and transport and mucosal dysbiosis in the intestines of children with autism and gastrointestinal disturbances. *PLoS One*. 2011; 6(9): e24585, doi: [10.1371/journal.pone.0024585](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024585), indexed in Pubmed: [21949732](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21949732/).
25. Kang DW, Ilhan ZE, Isern NG, et al. Differences in fecal microbial metabolites and microbiota of children with autism spectrum disorders. *Anaerobe*. 2018; 49: 121–131, doi: [10.1016/j.anaerobe.2017.12.007](https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2017.12.007), indexed in Pubmed: [29274915](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29274915/).
26. Wu H, Tremaroli V, Bäckhed F. Linking microbiota to human diseases: a systems biology perspective. *Trends Endocrinol Metab*. 2015; 26(12): 758–770, doi: [10.1016/j.tem.2015.09.011](https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.09.011), indexed in Pubmed: [26555600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26555600/).
27. de Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol*. 2008; 111: 1–66, doi: [10.1007/10_2008_097](https://doi.org/10.1007/10_2008_097), indexed in Pubmed: [18461293](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18461293/).
28. Cammarota G, Ianiro G, Bibbò S, et al. Gut microbiota modulation: probiotics, antibiotics or fecal microbiota transplantation? *Intern Emerg Med*. 2014; 9(4): 365–373, doi: [10.1007/s11739-014-1069-4](https://doi.org/10.1007/s11739-014-1069-4).
29. Bailey MT, Cryan JF. The microbiome as a key regulator of brain, behavior and immunity: commentary on the 2017 named series. *Brain Behav Immun*. 2017; 66: 18–22, doi: [10.1016/j.bbi.2017.08.017](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.08.017), indexed in Pubmed: [28843452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28843452/).
30. Mu Q, Tavella VJ, Luo XM. Role of *Lactobacillus reuteri* in human health and diseases. *Front Microbiol*. 2018; 9: 757, doi: [10.3389/fmicb.2018.00757](https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00757), indexed in Pubmed: [29725324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29725324/).
31. Bowman KA, Broussard EK, Surawicz CM. Fecal microbiota transplantation: current clinical efficacy and future prospects. *Clin Exp Gastroenterol*. 2015; 8: 285–291, doi: [10.2147/CEG.S61305](https://doi.org/10.2147/CEG.S61305), indexed in Pubmed: [26566371](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26566371/).
32. Kang DW, Adams JB, Gregory AC, et al. Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome*. 2017; 5(1): 10, doi: [10.1186/s40168-016-0225-7](https://doi.org/10.1186/s40168-016-0225-7), indexed in Pubmed: [28122648](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28122648/).
33. Cersosimo MG, Raina GB, Pecci C, et al. Gastrointestinal manifestations in Parkinson's disease: prevalence and occurrence before motor symptoms. *J Neurol*. 2013; 260(5): 1332–1338, doi: [10.1007/s00415-012-6801-2](https://doi.org/10.1007/s00415-012-6801-2), indexed in Pubmed: [23263478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23263478/).
34. Tsuang D, Leverenz JB, Lopez OL, et al. APOE ε4 increases risk for dementia in pure synucleinopathies. *JAMA Neurol*. 2013; 70(2): 223–228, doi: [10.1001/jamaneurol.2013.600](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.600), indexed in Pubmed: [23407718](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23407718/).
35. Edwards LL, Quigley E, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: frequency and pathophysiology. *Neurology*. 1992; 42(4): 726–732, doi: [10.1212/wnl.42.4.726](https://doi.org/10.1212/wnl.42.4.726).
36. Charlett A, Dobbs RJ, Dobbs SM, et al. Parkinsonism: siblings share *Helicobacter pylori* seropositivity and facets of syndrome. *Acta Neurol Scand*. 1999; 99(1): 26–35, indexed in Pubmed: [9925235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9925235/).
37. Scheperjans F, Aho V, Pereira PAB, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord*. 2015; 30(3): 350–358, doi: [10.1002/mds.26069](https://doi.org/10.1002/mds.26069), indexed in Pubmed: [25476529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25476529/).
38. Minato T, Maeda T, Fujisawa Y, et al. Progression of Parkinson's disease is associated with gut dysbiosis: two-year follow-up study. *PLoS One*. 2017; 12(11): e0187307, doi: [10.1371/journal.pone.0187307](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187307), indexed in Pubmed: [29091972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29091972/).
39. Vizcarra JA, Wilson-Perez HE, Espay AJ. The power in numbers: gut microbiota in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015; 30(3): 296–298, doi: [10.1002/mds.26116](https://doi.org/10.1002/mds.26116), indexed in Pubmed: [25545262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25545262/).
40. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, 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 USA*. 2011; 108(38): 16050–16055, doi: [10.1073/pnas.1102999108](https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108), indexed in Pubmed: [21876150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21876150/).
41. Mäger I, Roberts TC, Wood MJA, et al. From gut to brain: bioencapsulated therapeutic protein reduces amyloid load upon oral delivery. *Mol Ther*. 2014; 22(3): 485–486, doi: [10.1038/mt.2014.13](https://doi.org/10.1038/mt.2014.13), indexed in Pubmed: [24584078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24584078/).
42. Schwartz K, Boles BR. Microbial amyloids — functions and interactions within the host. *Curr Opin Microbiol*. 2013; 16(1): 93–99, doi: [10.1016/j.mib.2012.12.001](https://doi.org/10.1016/j.mib.2012.12.001), indexed in Pubmed: [23313395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23313395/).
43. Asti A, Gioglio L. Can a bacterial endotoxin be a key factor in the kinetics of amyloid fibril formation? *J Alzheimers Dis*. 2014; 39(1): 169–179, doi: [10.3233/JAD-131394](https://doi.org/10.3233/JAD-131394), indexed in Pubmed: [24150108](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24150108/).
44. Tran L, Greenwood-Van Meerveld B. Age-associated remodeling of the intestinal epithelial barrier. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013; 68(9): 1045–1056, doi: [10.1093/geron/glt106](https://doi.org/10.1093/geron/glt106), indexed in Pubmed: [23873964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23873964/).
45. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012; 488(7410): 178–184, doi: [10.1038/nature11319](https://doi.org/10.1038/nature11319), indexed in Pubmed: [22797518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22797518/).
46. Mosconi L, Murray J, Davies M, et al. Nutrient intake and brain biomarkers of Alzheimer's disease in at-risk cognitively normal individuals: a cross-sectional neuroimaging pilot study. *BMJ Open*. 2014; 4(6): e004850, doi: [10.1136/bmjopen-2014-004850](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-004850), indexed in Pubmed: [24961717](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24961717/).
47. Rosas HD, Doros G, Bhasin S, et al. A systems-level "misunderstanding": the plasma metabolome in Huntington's disease. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015; 2(7): 756–768, doi: [10.1002/acn3.214](https://doi.org/10.1002/acn3.214), indexed in Pubmed: [26273688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26273688/).
48. Cantarel BL, Waubant E, Chehoud C, et al. Gut microbiota in multiple sclerosis: possible influence of immunomodulators. *J Investig Med*. 2015; 63(5): 729–734, doi: [10.1097/JIM.000000000000192](https://doi.org/10.1097/JIM.000000000000192), indexed in Pubmed: [25775034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25775034/).
49. Wekerle H. Brain autoimmunity and intestinal microbiota: 100 trillion game changers. *Trends Immunol*. 2017; 38(7): 483–497, doi: [10.1016/j.it.2017.03.008](https://doi.org/10.1016/j.it.2017.03.008), indexed in Pubmed: [28601415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28601415/).
50. Cekanaviciute E, Yoo B, Runia T, et al. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017; 114(40): 10713–10718, doi: [10.1073/pnas.1711235114](https://doi.org/10.1073/pnas.1711235114).
51. Ochoa-Repáraz J, Mielcarz DW, Wang Y, et al. A polysaccharide from the human commensal *Bacteroides fragilis* protects against CNS demyelinating disease. *Mucosal Immunol*. 2010; 3(5): 487–495, doi: [10.1038/mi.2010.29](https://doi.org/10.1038/mi.2010.29), indexed in Pubmed: [20531465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20531465/).

52. Apetoh L, Quintana FJ, Pot C, et al. The aryl hydrocarbon receptor interacts with c-Maf to promote the differentiation of type 1 regulatory T cells induced by IL-27. *Nat Immunol.* 2010; 11(9): 854–861, doi: [10.1038/ni.1912](https://doi.org/10.1038/ni.1912), indexed in Pubmed: [20676095](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20676095/).
53. Rothhammer V, Borucki DM, Tjon EC, et al. Control of autoimmune CNS inflammation by astrocytes. *Semin Immunopathol.* 2015; 37(6): 625–638, doi: [10.1007/s00281-015-0515-3](https://doi.org/10.1007/s00281-015-0515-3), indexed in Pubmed: [26223505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26223505/).
54. Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci.* 2015; 18(7): 965–977, doi: [10.1038/nn.4030](https://doi.org/10.1038/nn.4030), indexed in Pubmed: [26030851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26030851/).