Ekaia, 2025, 47, 93-107
https://doi.org/10.1387/ekaia.26319

ekaia
ZIENTZIA eta TEKNOLOGIA ALDIZKARIA

ISSN 0214-9001 – eISSN 2444-3255

Mikrobiota-heste-garun ardatza eta terapia mikrobiologikoa Parkinson gaixotasunean

(Microbiota-gut-brain axis and microbiological therapy in Parkinson's disease)

Jone Razquin[1,3,4], Cristina Miguélez[1,4], Andrea Guridi[2], Leticia Abecia[2], Naiara Ortuzar[3,4], Elena Eraso[2], Estibaliz Mateo[2]*

[1] Farmakologia Saila. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea. Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Leioa, Bizkaia
[2] Immunologia, Mikrobiologia eta Parasitologia Saila. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea. Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Leioa, Bizkaia
[3] Neurozientziak Saila. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea. Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Leioa, Bizkaia
[4] Gaixotasun Neurodegeneratiboen taldea, Biocruces Bizkaia Osasun Ikerketa Institutua, Barakaldo, Bizkaia

LABURPENA: Parkinson gaixotasuna (PG) prebalentzia altua duen gaixotasun neurodegeneratibo bat bada ere, sintomak hasi eta 20 urtera diagnostikatzen da, eta oraindik ere ez da neuroendekapena gelditzeko tratamendu eraginkorrik aurkitu. Urte askoan sintoma motorrekin lotu den gaixotasuna izan bada ere, azken hamarkadetan sistema ez-motorretan duen eragina ikertu da, besteak beste, hesteetako mikrobiotarekin izan dezakeen lotura aztertuz. Izan ere, heste-garun ardatzaren bidez hesteetako mikrobiotak gaixotasunean eragin dezakeela ikusi da, hesteetako iragazkortasuna aldatuz eta hanturazko metabolitoak sortuz, batik bat. Gainera, hesteetako disbiosiarekin edo mikrobiotaren alterazioarekin erlazionatuta, zenbait mikroorganismoen ugaritasunean aldaketak deskribatu dira dagoeneko, batez ere bakterio-genero konkretu batzuenak. Hala, mikrobiota kontrolatzeko terapiek, besteak beste, dietoterapiak, probiotikoek, antibiotikoek eta transplante fekalekin egin diren ikerketek, emaitza itxaropentsuak erakutsi dituzte. Arlo honetan egindako aurrerapenek tratamendu berri eta eraginkorragoak bilatzeko atea zabaltzen dute, mikrobiota-heste-garun ardatza sakontasunez aztertzearen garrantzia erakutsiz.

HITZ GAKOAK: Parkinson gaixotasuna, heste-garun ardatza, mikrobiota, terapia mikrobiologikoa.

ABSTRACT: *Although Parkinson's disease (PD) is a highly prevalent neurodegenerative disease, it is often diagnosed late, even 20 years after the onset of symptoms, and there is no effective treatment to stop or attenuate the degeneration. While it has been associated mainly with motor symptoms, research in recent decades has investigated the impact of the disease on non-motor systems, analysing among others, its relationship with the intestinal microbiota. Recent studies have shown that the gut microbiota produce alterations in gut permeability and produce inflammatory metabolites which trough the gut-brain axis, can influence the progression of the disease. Moreover, related to intestinal dysbiosis or alteration of the intestinal microbiota, changes in the abundance of some microorganisms, especially specific bacterial genera, have already been described. Thus, treating the microbiota using diet therapy, probiotics, antibiotics and studies that have been carried out with faecal transplants have shown promising results. Advances in this field open the door to the search for new and more effective treatments, guaranteeing the importance of studying the microbiota-gut-brain axis in depth.*

KEYWORDS: Parkinson's disease, gut-brain axis, gut microbiota, microbiological therapy.

**** Harremanetan jartzeko/Corresponding author:*** Cristina Miguélez. Farmakologia Saila. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea (UPV/EHU), Leioa, Bizkaia. https://orcid.org/0000-0001-6624-2932, cristina.miguelez@ehu.eus

Nola aipatu/How to cite: Razquin, Jone; Miguélez, Cristina; Guridi, Andrea; Abecia, Leticia; Ortuzar, Naiara; Eraso, Elena; Mateo, Estibaliz (2025). «Mikrobiota-heste-garun ardatza eta terapia mikrobiologikoa Parkinson gaixotasunean», *Ekaia*, 47, 2025, 93-107. (https://doi.org/10.1387/ekaia.26319).

Jasoa: maiatzak 15, 2024; Onartua: ekainak 23, 2024

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © UPV/EHU Press

Lan hau *Creative Commons Aitortu-EzKomertziala-PartekatuBerdin 4.0 Nazioartekoa* lizentzia baten mende dago

1. **SARRERA**

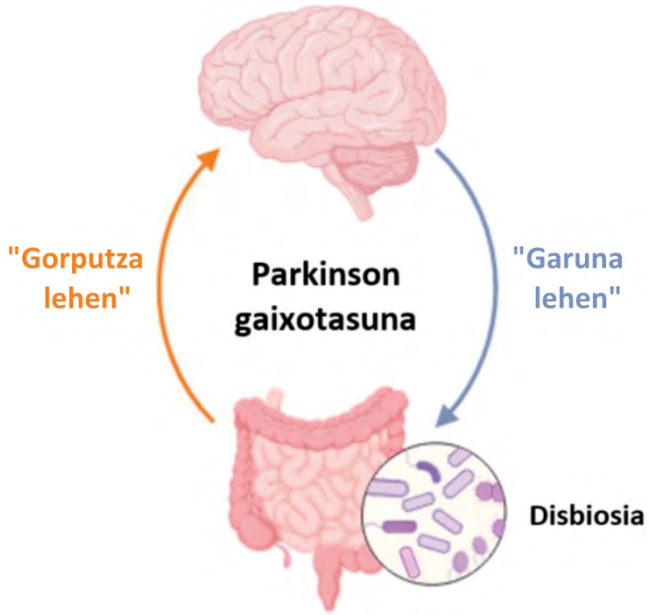
Parkinson gaixotasuna (PG) zahartzeari lotutako gaixotasun neurologiko kroniko eta progresibo bat da. Alzheimer gaixotasunaren ondoren, gure gizartean prebalentziarik handiena duen neuroendekapenezko gaixotasuna da [1]. Gaur egun, PGk diagnosi berantiarra, pronostiko txarra eta gaixotasunaren garapena eteten edo moteltzen duten tratamendu eraginkorren gabezia bezalako erronkei egin behar die aurre. Horiek gainditzeko eta pazientearen ongizatea bermatzeko, funtsezkoa da PG fase goiztiarretan detektatzeko eta tratatzeko estrategiak diseinatzea.

Gaixotasun neurodegeneratibo honen ezaugarri nagusia mesentzefaloan kokatzen den *substantia nigra pars compacta*ko (SNc) neuronen heriotza da. Nukleo horretako neuronek dopamina izeneko neurotransmisorea ekoizten dute, eta, besteak beste, gongoil basaletako nukleoetan, zehazki gorputz ildaskatuan, askatzen dute dopamina. Bi nukleo horien arteko seinalizazioa mugimenduaren erregulazioan ezinbesteko garrantzia duen zirkuito motorren parte da. Hala, SNc-ko neurona horien heriotzak dopaminaren murrizketa bat eragiten du gorputz ildaskatuan, nukleo horien arteko seinaleak kaltetuz, eta PGko sintoma motor bereizgarriak agerraraziz, hala nola mugimenduaren moteltasuna, zurruntasuna eta atseden-egoeran sortzen den dardara [2]. PG denbora luzez sintoma motorrekin erlazionatutako gaixotasuntzat hartu bada ere, gaur egun badakigu neuroendekapena ez dela sistema motorrera mugatzen. Izan ere, gaixotasunaren diagnosia egin baino urte batzuk lehenago, garuneko beste nukleo batzuk kaltetzen dira, amigdala edo *locus coeruleus*a kasu [3]. Bertako neuronen endekapenak sintoma ez-motorren agerpena dakar: idorreria, loaren nahastea, usaimenaren galera, gernu- eta erekzio-disfuntzioa, hipotentsio ortostatikoa, depresioa, mina, narriadura kognitiboa eta antsietatea, besteak beste [4].

PGren jatorrian gertatzen den neurodegenerazio-prozesua mekanismo patogeniko batekin baino gehiagorekin erlazionatu da. Eragileen artean toxinak, neuroinflamazioa, mitokondrien disfuntzioa, mikrobiotaren aldaketak, kaltzioaren homeostasiaren galera, eszitotoxikotasuna, estres oxidatiboa eta mutazio genetikoak aurkitzen dira [5]. Hala ere, azken urteetan arreta gehien jaso duen mekanismoa alfa-sinukleina proteinaren (α-sinukleina) konformazio patologikoaren hedapen prionikoa da [2]. Baldintza fisiologikoetan, α-sinukleinak seinaleen transdukzioan, ubikitina-proteasomaren sistemaren funtzionamenduan, besikulen birziklatzean, funtzio sinaptikoan, estres oxidatiboaren erregulazioan eta funtzio mitokondrialean esku hartzen duela deskribatu da [6]. Aldiz, α-sinukleinaren konformazio-aldaketak agregatuak eratu eta PGren ezaugarri diren Lewy gorputzak eratzen ditu. Proteina horren metaketak, Parkinson gaixoen nerbio-sistema zentralean agertzeaz gain, nerbio-sistema periferikoak inerba-

tzen dituen eremuetan ere agertzen dira, batik bat hestean, bihotzean eta larruazalean [7].

Azken urteetan aurrerapenak egin diren arren, PGren jatorriak guztiz argitu gabe jarraitzen du. α-sinukleinaren hedapenarekin erlazionatuta, Braak eta kolaboratzaileek gaixotasuna bi lokalizaziotatik hedatzen zela proposatu zuten: sudurretik lobulu tenporalera hedatzen dena, eta hestetik nerbio-sistema enterikoaren bitartez entzefalo-enborreko nukleo motor dortsalera hedatzen dena [8]. Berriki, pazienteen ezaugarri klinikoetan oinarrituta, «SOC: sinukleina, jatorria eta konektoma» modeloak, *brain-first*/*body-first* izenez ere ezagutzen denak, gaixotasuna hedatzeko bi eredu proposatu ditu (1. irudia). *Brain-first*, edo garuna lehena, azpimotaren arabera, gaixotasuna garunean hasiko litzateke, eta, ondoren, nerbio-sistema periferikora hedatuko litzateke. Kasu horretan, beraz, pazienteek sintoma ez-motor gutxi izango lituzkete gaixotasunaren lehenengo fasean, baina nerbio-sistema enterikora iristean, sintoma digestiboak sorraraziko lituzke [9]. Bestalde, *body-first* edo gorputza lehen azpimotan, nerbio-sistema periferikoan edo enterikoan sortuko litzateke patologia, eta, nerbio bagoaren eta konexio sinpatikoen bitartez, garunera edo bihotzera hedatuko litzateke hurrenez hurren. Paziente horiek alterazio digestiboak izaten dituzte diagnostiko klinikoa jaso baino urte batzuk lehenago [10].



1. irudia. Gorputza lehen eta garuna lehen teoriak Parkinson gaixotasunean.

PGren inguruko teoria berrienak bat datoz neuroendekapenezko gaixotasunen garapenean hestearen eta garunaren arteko konexioak eta mikrobiotak duten garrantzia azpimarratzean [11]. Horrez gain, konexio hau funtsezkoa da pazientearen tratamendu farmakologikoan, farmako batzuek lotura honetan eragin baitezakete.

2. MIKROBIOTA-HESTE-GARUN ARDATZA ETA PARKINSON GAIXOTASUNA

«Giza mikrobiota» terminoak gorputzean bizi diren bakterio, onddo, arkea, birus eta protozooei egiten die erreferentzia. Giza hestearen populazio mikrobianoa 1000 espezieko 100 bilioi bakterioz osatuta dago [12]. Haren konposizioa bizitzako lehen 1000 egunetan ezartzen da, eta dietak, estresak, jarduera fisikoak, hanturak, medikamentuak eta bestelako faktore batzuek konposaera horri eragin arren, nahiko egonkor mantentzen da helduaroan [13,14]. Mikrobiotak berebiziko garrantzia du sistema immune, metaboliko eta hormonalaren homeostasian. Izan ere, haren desorekak (hau da, disbiosi mikrobianoak, obesitatea, depresioa bezalako gaixotasun neurologiko eta psikiatrikoak) Alzheimer eta PG bezalako patologia neurodegeneratiboak garatzeko arriskua areagotu egiten duela deskribatu da [15,16].

Heste-garun ardatza hestearen eta garunaren arteko lotura ezartzen duen kontzeptua da, eta aurrez aipatutako sistema immunitarioa, metabolikoa, endokrinoa zein nerbio-sistemarekin erlazionatuta dago [17,18]. Nerbio-sistema autonomoak, nerbio bagoaren bitartez, eta nerbio-sistema enterikoarekin batera, hesteetako digestio-funtzioa koordinatzen du higikortasuna eta urinen jariaketa areagotuz. Hala, nerbio-sistema zentralaren eta hestearen arteko lotura zuzena sortzen da [17]. Bestalde, immunitate-sistema gastrointestinalak heste-ehunaren eta mikroorganismoen arteko kontaktua kontrolatzen du [19].

Izan ere, hesteetako mikrobiotaren konposizioaren alterazioek aldaketak eragin ditzakete hesteetako paretaren iragazkortasunean, hau da, hesteetako hesia osatzen duten zelula epitelial gastrointestinaletan eta bertako immunitate-zelulen funtzioan [20,21]. Mikrobiotak funtzio neuromodulatzaileak eta immunomodulatzaileak dituzten metabolitoak ekoizten dituela kontuan izanik, horiek, hesi hematoentzefalikoa zeharkatu eta nerbio-sistema zentralera iritsita, garuneko funtzioetan aldaketak eragiten dituzte. Mikrobiotak hesteetan ekoizten dituen metabolitoen artean aipatzekoak dira triptofanoaren metabolismotik datozen metabolitoak, hala nola indola eta haren deribatuak, bitaminak, kate laburreko gantz-azidoak (KLGA), bakteriozinak eta hantura eta erantzun autoimmunea erregulatzen duten entzima batzuk. Mikrobiotatik eratorri-

tako beste produktu batzuek ere, peptidoglikanoak eta lipopolisakaridoak kasu, immunitate-sistema aktibatu eta nerbio-sistema zentralaren eta nerbio-sistema enterikoaren arteko komunikazioari eragin diezaiokete. Gainera, mikrobiotak seinale enteroendokrinoak erregulatzen ditu dopamina, azetilkolina, grelina, somatostatina eta serotonina bezalako neurotransmisoreak askatuz, eta horiek nerbio-jarduera eta digestio-funtzioa modulatzen dituzte [17,22–24]. PGren aurrera egitearekin batera, hainbat aldaketa identifikatu dira mikrobiotan; ondorioz, patologia neurodegeneratibo honen garapenean mikrobiotaren eta hesteetako muki-geruzako zelula immuneen arteko alterazioek eragina dutela planteatzen duen hipotesia indartu da [25].

Hesteetako mikrobiotari buruzko ikerketa-lanetan gehien aztertzen diren mikroorganismoak bakterioak izan arren, Parkinson gaixoen eta kontrol-talde osasuntsuaren artean *Nitrososphaera* eta *Methanobrevibacter* arkea generoen ugaritasun erlatiboan desberdintasunak hauteman dira, horiek PGen parte hartzen dutela iradokiz [26]. Bestalde, ez da PGren eta hesteetan aurkitu daitezkeen onddoen arteko lotura argirik aurkitu; izan ere, onddoen DNAren proportzioa eta aniztasuna bakterioenarekin alderatuz txikiagoa dela deskribatu da [27]. Desberdintasun horren eragileetako bat Parkinson gaixoen hesteetan behatutako bakterioen gehiegizko hazkuntza izan daiteke, zeinak, ondorioz, heste-ingurunea zelula eukariotoentzat ezegokia bihurtzen baitu. Hala ere, aldi baterako onddo-disbiosiak PGren etiologian eragin dezakeela uste da [27]. Larruazaleko nerbio-bukaera autonomoetan α-sinukleinaren metaketak zeudela frogatu zenetik [28], larruazalak PGen duen garrantzia agerian jarri eta, besteak beste, larruazalean aurkitzen den *Malassezia* onddo-generoa gaixotasun honekin erlazionatu ahal izan da [29].

Patogeno bakterianoek eragindako heste-hanturak α-sinukleinaren tolestura desegokien hasieran parte har dezakeela ere deskribatu da [23], hain zuzen, ondoren gaizki tolestutako α-sinukleina nerbio bagoaren bitartez garunera hedatuz. Azken berrikuspen bibliografikoen arabera, bakterioen familia eta generoen arteko desberdintasun esanguratsuak atzeman dira Parkinson gaixoen eta pertsona osasuntsuen artean [30,31]. Alde batetik, 39 bakterio-generotan aldaketa esanguratsuak deskribatu dira [20], eta, beste alde batetik, ikertutako Mendebaldeko eskualde desberdinetan, taxoi batzuen arteko bateragarritasuna aurkitu da [31]. Hala ere, aipatzekoa da PGrekin erlazionatutako mikroorganismo-aniztasunaren eta horien ugaritasun erlatiboaren inguruan emaitza kontrajarriak argitaratu direla. Besteak beste, aztertutako populazioarekin, lagin-bilketarekin, laborategiko prozedurekin eta identifikaziorako erabilitako metodologien sendotasun ezak eragin dezake desberdintasun horietan [31]. Jarraian, Parkinson gaixoen eta paziente osasuntsuen artean deskribatu diren bakterio-talde desberdinen arteko aldeak adierazten dira **(1. taula)**.

1. taula. Parkinson gaixotasuna duten pazienteen (PG) eta indibiduo osasuntsuen/kontrolen (K) artean, generoari dagokionez mikroorganismoen aniztasunean aurkitutako desberdintasunak deskribatzen dira.

		Generoa	
Filoa	Familia	Ugariago (PG>K)	Urriago (PG<K)
Firmicutes	*Veillonellaceae*	*Veillonella*	
	Christensenellaceae	*Christensenella, Catabacter*	
	Lachnospiraceae	*Butyrivibrio*	*Coprococcus, Blautia, Roseburia, Lachnospira, Fusicatenibacter, Dorea,*
	Oscillospiraceae	*Anaerotruncus, Oscillospira*	*Ruminococcus, Faecalibacterium*
	Clostridiaceae	*Clostridium*	
	Eubacteriaceae		*Eubacterium*
	Enterococcaceae	*Enterococcus*	
	Streptococcaceae	*Streptococcus*	*Streptococcus*
	Lactobacillaceae	*Lactobacillus*	
Bacteroidetes	*Bacteroidaceae*		*Bacteroides*
	Rikenellaceae	*Alistipes*	
	Prevotellaceae		*Prevotella*
	Tannerellaceae	*Parabacteroides*	
Actinobacteria	*Bifidobacteriaceae*	*Bifidobacterium*	
Proteobacteria	*Enterobacteriaceae*	*Escherichia/Shigella, Enterobacter, Klebsiella, Proteus*	*Klebsiella*
	Pasteurellaceae		*Haemophilus*
	Desulfovibrionaceae	*Bilophila, Desulfovibrio*	
Verrucomicrobia	*Akkermansiaceae*	*Akkermansia*	

Li *et al.*, 2022. Taula moldatua.

Hesteetako bakterioek energia hesteetako paretaren muki-geruzan aurkitzen den muzina bezalako proteinetatik eta ahoratutako elikagaien hartziduratik lortzen dute. KLGAen artean, butiratoa, propinatoa eta azetatoa elikagai-zuntzen hartziduraren ondorioz ekoizten dira, eta heste-hesiaren osotasuna mantentzeko ezinbestekoak dira. Gantz-azido horiek, besteak beste, hantura-sistemikoaren aurkako erantzuna bideratzen dute, eta ner-

bio-sistema zentralean zein enterikoan eragina izan dezakete [32]. KLGAk sortzeko gaitasuna duten eta PGen urriago ageri diren bakterioen artean aurkitzen dira *Firmicutes* filoko generoak diren *Lachnospiraceae* (*Blautia*, *Coprococcus*, *Dorea*, *Fusicatenibacter*, *Lachnospira* eta *Roseburia*), *Oscillospiraceae* (*Faecalibacterium* eta *Ruminococcus*) eta *Eubacteriaceae* (*Eubacterium*) familiak, eta *Bacteroidetes* filoko *Bacteroides* eta *Prevotella* familiak (**1. taula**) [33,34]. Bakterioen kontzentrazioa jaitsiz gero, KLGAen eraketan parte hartzen duten entzimak ekoizteko gaitasuna murriztu egiten da, eta, ondorioz, hesteetako KLGAk agortuz doaz, Parkinson gaixoen KLGA fekalen maila baxuarekin bat eginez [33]. Aldiz, KLGAk sortzeko gaitasuna duten bakterio batzuk Parkinson gaixoetan ugaritu egiten direla deskribatu da, hala nola *Ruminococcaceae*, *Alistipes, Akkermansia, Anaerotruncus, Bifidobacterium, Butyrivibrio, Clostridium*, *Escherichia*, *Desulfovibrio*, *Lactobacillus*, *Oscillospira* eta *Veillonella* (**1. taula**) [33]. Oro har, Parkinson gaixoetan deskribatu den *Bifidobacteriaceae* eta *Lactobacillus* familietako *Bifidobacterium* eta *Lactobacillaceae* generoen gorakada (**1. taula**) pazienteen tratamendu farmakologikoaren ondorio izan daiteke. Hala ere, denborak aurrera egin ahala, bakterio horien kontzentrazioak behera egiten du, PG aurreratuago bat duten gaixoen kasuan murrizketa hori nabarmenagoa izanik. Aipatutako bakterioen genero bi horiek Parkinson gaixoen kasuan idorreriarekin lotutako sintomen eta alterazio motorren hobekuntza eragiten badute ere, hanturazko prozesuekin ere erlazionatuta egon daitezke. Hori dela eta, oraindik guztiz argitu gabe dago *Bifidobacterium* eta *Lactobacillus* bakterioen gorakada hesteetako hanturazko erantzunarekin edo PGrako tratamendu farmakologikoarekin erlazionatuta dagoen [30,35].

Parkinson gaixoen hesteetako mikrobiotan ugariago dagoen beste bakterio genero bat *Akkermansia* da, *Akkermansiaceae* familiakoa (**1. taula**) [20]. *Akkermansia muciniphila* espezieak, muzina degradatuz KLGAk ekoiztu eta digestio-hodiko muki-geruza berrezartzean, heste-hesiaren funtzioa hobetzen du [36]. Horrez gain, erantzun immunearen modulazioan parte har dezake, eta mikrobiotako beste espezie batzuekin modu gurutzatuan elikatu [37]. Hala ere, *A. muciniphila* bakterioak PGren garapenean gertatzen den neuronen endekapenean eragina izan dezakeela ere deskribatu da, heste-mailan hantura eta iragazkortasuna areagotuz, eta beraz, endotoxemia eta hantura sistemikoaren gorakada eraginez [38,39].

Beste alde batetik, ingurune egoki baten eraginpean gaixotasuna sor dezaketen bakterio-generoei patobionte deritze, eta horietako asko *Proteobacteria* filokoak dira. *Escherichia, Shigella*, *Klebsiella*, *Enterobacter* eta *Proteus* generoak gastroenteritisarekin, gernu-bideko, odoleko eta barrunbe abdominaleko infekzioekin eta Crohn gaixotasunarekin erlazionatu dira besteak beste. Aipatutako bakterio horiek beren paretetan dituzten lipopolisakaridoek, Shiga toxina ekoizteko duten gaitasunak, edota ehunak inba-

ditzeko duten ahalmenak ondorio kaltegarriak eragin ditzakete gorputzeko sistemetan. Ikerlanek deskribatu dutenaren arabera, patobionteek, hesteetako mukosa kaltetzeaz gain, neuronen endekapena eta, beraz, sintoma motorrak eragin ditzakete [40-43]. Are gehiago, patobionteen gorakada PGko sintomen larritasun handiagoarekin erlazionatu da. Esaterako, saguetan osatutako PGren eredu esperimental batean, ikusi da *Proteus mirabilis* bakterioak garunean eta kolonean α-sinukleinaren metaketak eratzeko gaitasuna duela, eta, gainera, galera motorrak, neurona dopaminergikoen kaltea eta inflamazioa ere sortzeko gai dela [41]. *Alistipes*, *Prevotella*, *Anaerotruncus* eta *Veillonella* generoek ere, endotoxinak eta neurotoxinak ekoizten dituzte, eta, beraz, hantura areagotu eta PG garatzeko ingurune egokia sortzeko gaitasuna dute [20].

Orain arte aipatutako bakterioez gain, *Christensenellaceae* familian, zehazki *Catabacter* eta *Christensenella* generoetan, behatu den gorakada Parkinson gaixoen gorputz-masa indizearen beherakadarekin erlazionatu da. Izan ere, gaixo horiek pisu-galera progresiboa jasaten dute gaixotasunak aurrera egin ahala. Alderantzizko erlazio hori erraietako gantz-masarekin ere deskribatu da, eta, beraz, hesteetako xurgapenean eta lipidoen metabolismoan eragina duela uste da [44].

PGren testuinguruan deskribatutako bakterio-generoen aldaketak ezagutzeaz gain, onddoek, parasitoek, birusek eta beste patogeno batzuek gaixotasunaren garapenean duten parte-hartze fisiopatologikoa aztertzea ezinbestekoa da [31]. Izan ere, ikerketa-lan batzuek *Malassezia* onddoaren, *Helicobacter pylori* bakterioaren eta C hepatitisaren birusaren presentziek PG garatzeko arrisku estatistiko handiagoarekin zerikusi zuzena dutela deskribatu da [45]. Patogeno horiek neurotropoak dira, hau da, nerbio-sistema zentraleko zelulen heriotza akutua eta immunitatearen erantzun bortitza eragin dezakete, zitokina-ekaitza sortuz. Hala, PG garatzeko sentsibilitate handiagoa duten gizabanakoen kasuan, mikroorganismo horien presentziak eragiten dituzten baldintza patologikoek gaixotasunaren agerpena sustatzen dutela ondorioztatu da [46].

3. TERAPIA MIKROBIANOA PARKINSON GAIXOTASUNEAN

Hesteetako disbiosia PGren patogenesiarekin lotzeaz gain, mikroorganismo-andui espezifikoak sintoma motor eta ez-motorrekin erlazionatu dira [15]. Idorreria da PG duten pazienteetan nagusitzen den sintoma ez-motorretako bat, baina haren fisiopatologia konplexua da. Izan ere, hestearen higikortasuna kaltetzen duten faktore ezberdinak deskribatu dira, hala nola nerbio-sistema enterikoan α-sinukleinaren metaketak eragiten duen disfuntzio gastrointestinala [47], medikamentuen eragin desiragaitzak [48], edo bizimodu sedentarioa eta ahultasun fisikoa.

Gaur egun eskuragarri dauden probetatik ondorioztatuko hipotesietan oinarrituta, mikrobiota talde bat ugaritzea edo urritzea PGri aurre egiteko etorkizun handiko ikuspegi terapeutikoa izan litekeela pentsa daiteke. Hesteetako mikrobiota aldatzeko garatzen ari diren terapien artean, dietetikoak, probiotikoak, prebiotikoak, antibiotikoak eta mikrobiota fekalaren transplantea daude [20].

Karbohidrato digeriezinetan aberatsa den **dietak**, hau da, **prebiotikoak**, eragin onuragarria izan dezake PG duten pazienteen osasunean. Izan ere, horiek mikroorganismo onuragarrien elikagai bihurtzen dira haien aniztasuna bultzatuz eta heste-mailako hantura murriztuz [49]. Zehazki, ikusi da elikagaizuntzak, polifenolak edo esne-serumaren proteinak hartzeak *Bifidobacterium* eta *Lactobacillus* hesteetako bakterio-presentzia handitzen duela eta *Bacteroides fragilis* eta *Clostridium perfringens* patogenoak murrizten dituela [50].

Probiotikoak, hau da, mikroorganismo onuragarriak dituzten elikagaiak, PGren tratamendurako erabili dira, eta, plazebo bat ematearekin alderatuta, mikrobiotan aldaketa esanguratsuak eragin dituztela frogatu da [51,52]. Horrez gain, probiotikoekin egindako terapiak idorreria hobetu zuen lau [53] eta zortzi asteren ondoren [42]. Lan horietan gorotzen kopurua handitu, trinkotasuna hobetu eta igarotze-denbora gastrointestinala murriztu zela deskribatu zuten. Gainera, paziente horien lagin fekalek KLGA kantitate handiagoa erakutsi zuten [53]. Probiotiko horiek ere nabarmen hobetu zuten gorputz-masaren indizea, eta, beraz, Parkinson gaixoek jasaten duten pisu galera eta sarkopeniari aurre egiteko estrategia terapeutiko gisa erabil daitezke [51]. Probiotikoen efektuak aztertzeaz gain, probiotikoen kapsularatzea ere aztertu da, bai andui mota desberdinekin [53] eta baita andui espezifikoekin, esaterako *Lactiplantibacillus plantarum* PS128 [54] edo *Lacticaseibacillus paracasei*ren *Shirota* anduiarekin (Yang *et al.*, 2023). Mikroorganismo horiekin egindako elikadura-osagarriek sintoma motor eta ez-motorrak arintzeaz gain, prozesu neurodegeneratiboa murrizten dutela deskribatu da, eta, beraz, PGren tratamenduan lagungarriak izango lirateke. Aipatutako onura terapeutikoez gain, probiotikoen erabilerak neurona dopaminergikoen biziraupenean lagundu dezakela ikusi da [55].

Antibiotiko espezifikoen bidezko tratamenduek bakterio proinflamatorioei eragin diezaiekete, hala neurobabeslea izango litzatekeen ekintza antiinflamatorio, antiapoptotiko eta antioxidatzailea eginez [56]. Zehazki, *Helicobacter pylori*ren infekzioa duten pazienteetan PGren progresioa azeleratuta dagoela deskribatu da, eta, antibiotikoekin tratatzen denean, gaixotasunaren sintoma motorrak hobetzen direla ikusi da, bereziki mugimenduen geldotasuna [57].

Hesteetako mikrobiota aldatzeko beste estrategia terapeutiko bat **mikrobiota fekalaren transplantea (MFT)** da. Prozedura hori egiteko, emaile osasuntsu batek materia fekala eman behar dio ostalari bati, hes-

teetako mikroorganismo-konposizioa eta jarduera metabolikoak ordezkatzeko. Orain arte, MFT zenbait Parkinson gaixori egin zaiela jakin da, eta kasu gehienetan sintoma motorren eta ez-motorren hobekuntza deskribatu da, zehazki loari, antsietateari eta depresioari dagokionez. Hobekuntzarik nabarmenena izan zuen sintoma idorreria izan zen. Hala ere, emaitza horiek guztiak arretaz aztertu behar dira, ebaluazioak ez baitziren ez estandarizatuak ez itsuak izan, eta, beraz, plazebo-efektuaren ondorio izan daitezke [15]. Beste entsegu batean, MFT egin eta 24 astera, idorreriaren eta beste sintoma ez-motor eta motor batzuen hobekuntza hauteman zen [58]. Transplantearen ondoren pazienteei eginiko mikrobiotaren analisian, *Lachnospiraceae* familiako *Blautia* eta *Prevotella* generoetako bakterioen gorakada ikusi zen, eta *Bacteroidetes* bakterio-taldearen beherakada nabarmena [59]. Beraz, emaitza horiek guztiak iradokitzen dute MFTk hesteetako disbiosia berrezartzen, eta KLGA ekoizleak diren eta hantura murrizten duten bakterio-populazioa sustatzen lagun dezakeela. Hala ere, oraindik ez dira guztiz ezagutzen MFTren epe luzeko ondorio kaltegarriak. Lehen datuek segurua dela adierazten duten arren [60], epe luzeko emaitzak ebaluatzeko datu-bilketa handiak egiten ari dira.

Beraz, laburbilduz, gaur egun ez dago PGren aurkako tratamendu eraginkorrik eta eskuragarri dagoen bibliografiak estrategia berriak ikertzeko grina pizten du, terapia mikrobianoa kasu. Fase goiztiar batean aurkitzen gara, eta, ondorioz, hipotesi guztiak zorrotz egiaztatzea eta onura eta arrisku guztiak kontuan hartzea beharrezkoa da entsegu klinikoekin hasi aurretik.

BIBLIOGRAFIA

[1] Martínez-Fernández, R., Gasca-Salas, C., Sánchez-Ferro, Á., Obeso, J. Á. 2006. «Actualización en la enfermedad de Parkinson. Parkinson's disease: a review». *Revista Médica Clínica Las Condes*, **27**, 10-18.

[2] Vargas, J. Y., Grudina, C., Zurzolo, C. 2019. «The prion-like spreading of α-synuclein: From in vitro to in vivo models of Parkinson's disease». *Ageing Research Reviews*, **50**, 89-101.

[3] Armstrong, M. J., Okun, M. S. 2020. «Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review». *JAMA*, **323**, 548-560.

[4] Titova, N., Schapira, A. H. V., Chaudhuri, K. R., Qamar, M. A., Katunina, E., Jenner, P. 2017. «Nonmotor Symptoms in Experimental Models of Parkinson's Disease». *International Review of Neurobiology*, **133**, 63-89.

[5] Johnson, M. E., Stecher, B., Labrie, V., Brundin, L., Brundin, P., Org, P. B., Brundin, (P. 2019. «Triggers, Facilitators, and Aggravators: Redefining Parkinson's Disease Pathogenesis». *Trends in Neurosciences*, **42**, 4-13.

[6] Bisaglia, M., Mammi, S., Bubacco, L. 2009. «Structural insights on physiological functions and pathological effects of α-synuclein». *The FASEB Journal*, **23**, 329-340.

[7] PARNETTI, L., GAETANI, L., EUSEBI, P., PACIOTTI, S., HANSSON, O., EL-AGNAF, O., MOLLENHAUER, B., BLENNOW, K., CALABRESI, P. 2019. «CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease». *The Lancet Neurology*, **18**, 573-586.

[8] BRAAK, H., DEL TREDICI, K. 2017. «Neuropathological Staging of Brain Pathology in Sporadic Parkinson's disease: Separating the Wheat from the Chaff». *Journal of Parkinson's Disease*, **7**, S73-S87.

[9] HORSAGER, J., ANDERSEN, K. B., KNUDSEN, K., SKJÆRBÆK, C., FEDOROVA, T. D., OKKELS, N., SCHAEFFER, E., BONKAT, S. K., GEDAY, J., OTTO, M., SOMMERAUER, M., DANIELSEN, E. H., BECH, E., KRAFT, J., MUNK, O. L., HANSEN, S. D., PAVESE, N., GÖDER, R., BROOKS, D. J., BERG, D., BORGHAMMER, P. 2020. «Brain-first versus body-first Parkinson's disease: A multimodal imaging case-control study». *Brain*, **143**, 3077-3088.

[10] FEDOROVA, T. D., KNUDSEN, K., ANDERSEN, K. B., HORSAGER, J., SKJÆRBÆK, C., BEIER, C. P., SOMMERAUER, M., SVENDSEN, K. B., OTTO, M., BORGHAMMER, P. 2022. «Imaging progressive peripheral and central dysfunction in isolated REM sleep behaviour disorder after 3 years of follow-up». *Parkinsonism & Related Disorders*, **101**, 99-104.

[11] HILL, J. M., BHATTACHARJEE, S., POGUE, A. I., LUKIW, W. J., WESTMARK, C. J., GAUTRON, L. 2014. «The gastrointestinal tract microbiome and potential link to Alzheimer's disease» *Frontiers in neurology*, **5**, 43

[12] ECKBURG, P. B., BIK, E. M., BERNSTEIN, C. N., PURDOM, E., DETHLEFSEN, L., SARGENT, M., GILL, S. R., NELSON, K. E., RELMAN, D. A. 2005. «Diversity of the human intestinal microbial flora». *Science*, **308**, 1635-1638.

[13] LI H, NI J, QING H. 2021. «Gut Microbiota: Critical Controller and Intervention Target in Brain Aging and Cognitive Impairment». *Frontiers in aging neuroscience*, **13**, 671142.

[14] QIN, J., LI, R., RAES, J., ARUMUGAM, M., BURGDORF, K. S., MANICHANH, C., NIELSEN, T., PONS, N., LEVENEZ, F., YAMADA, T., MENDE, D. R., LI, J., XU, J., LI, S., LI, D., CAO, J., WANG, B., LIANG, H., ZHENG, H., XIE, Y., TAP, J., LEPAGE, P., BERTALAN, M., BATTO, J.-M., HANSEN, T., LE PASLIER, D., LINNEBERG, A., NIELSEN, H. B., PELLETIER, E., RENAULT, P., SICHERITZ-PONTEN, T., TURNER, K., ZHU, H., YU, C., LI, S., JIAN, M., ZHOU, Y., LI, Y., ZHANG, X., LI, S., QIN, N., YANG, H., WANG, J., BRUNAK, S., DORÉ, J., GUARNER, F., KRISTIANSEN, K., PEDERSEN, O., PARKHILL, J., WEISSENBACH, J., METAHIT CONSORTIUM, BORK, P., EHRLICH, S. D., WANG, J. 2010. «A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing». *Nature*, **464**, 59-65.

[15] CONTARINO, M. F., VAN HILTEN, J. J., KUIJPER, E. J. 2023. «Targeting the Gut-Brain Axis with Fecal Microbiota Transplantation: Considerations on a Potential Novel Treatment for Parkinson's Disease». *Movement Disorders Clinical Practice*, **10**, S21-S25.

[16] PEREZ-BURGOS, A., WANG, B., MAO, Y.-K., MISTRY, B., MCVEY NEUFELD, K.-A., BIENENSTOCK, J., KUNZE, W. 2013. «Psychoactive bacteria *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) elicits rapid frequency facilitation in vagal afferents». *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, **304**, G211-220.

[17] FUNG, T. C., OLSON, C. A., HSIAO, E. Y. 2017. «Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease». *Nature Neuroscience*, **20**, 145-155.

[18] MARTIN, C. R., OSADCHIY, V., KALANI, A., MAYER, E. A. 2018. «The Brain-Gut-Microbiome Axis». *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, **6**, 133-148.

[19] FASANO, A., SHEA-DONOHUE, T. 2005. «Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases». *Nature Clinical Practice. Gastroenterology & Hepatology*, **2**, 416-422.

[20] LI, Z., LIANG, H., HU, Y., LU, L., ZHENG, C., FAN, Y., WU, B., ZOU, T., LUO, X., ZHANG, X., ZENG, Y., LIU, Z., ZHOU, Z., YUE, Z., REN, Y., LI, Z., SU, Q., XU, P. 2023. «Gut bacterial profiles in Parkinson's disease: A systematic review». *CNS neuroscience & therapeutics*, **29**, 140-157.

[21] VIZCARRA, J. A., WILSON-PEREZ, H. E., ESPAY, A. J. 2015. «The power in numbers: gut microbiota in Parkinson's disease». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, **30**, 296-298.

[22] BERGER, M., GRAY, J. A., ROTH, B. L. 2009. «The expanded biology of serotonin». *Annual Review of Medicine*, **60**, 355-366.

[23] WILLYARD, C. 2021. «How gut microbes could drive brain disorders». *Nature*, **590**, 22-25.

[24] ZHOU, Y., CHEN, Y., HE, H., PENG, M., ZENG, M., SUN, H. 2023. «The role of the indoles in microbiota-gut-brain axis and potential therapeutic targets: A focus on human neurological and neuropsychiatric diseases». *Neuropharmacology*, **239**, 109690.

[25] CILIA, R., PIATTI, M., CEREDA, E., BOLLIRI, C., CARONNI, S., FERRI, V., CASSANI, E., BONVEGNA, S., FERRARESE, C., ZECCHINELLI, A. L., BARICHELLA, M., PEZZOLI, G. 2021. «Does Gut Microbiota Influence the Course of Parkinson's Disease? A 3-Year Prospective Exploratory Study in *de novo* Patients». *Journal of Parkinson's Disease*, **11**, 159-170.

[26] LI, C., CUI, L., YANG, Y., MIAO, J., ZHAO, X., ZHANG, J., CUI, G., ZHANG, Y. 2019. «Gut microbiota differs between parkinson's disease patients and healthy controls in northeast China». *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **12**, 171.

[27] CIRSTEA, M. S., SUNDVICK, K., GOLZ, E., YU, A. C., BOUTIN, R. C. T., KLIGER, D., FINLAY, B. B., APPEL-CRESSWELL, S. 2021. «The gut mycobiome in Parkinson's disease». *Journal of Parkinson's Disease*, **11**, 153-158.

[28] WANG, N., GIBBONS, C. H., LAFO, J., FREEMAN, R. 2013. «a-Synuclein in cutaneous autonomic nerves».*Neurology*. **81**, 1604-1610.

[29] PISA, D., ALONSO, R., CARRASCO, L. 2020. «Comprehensive Analysis of Fungi and Bacteria in Brain Tissue». *International Journal of Biological Sciences*, **2020**, 1135-1152.

[30] LI, Z., LU, G., LI, Z., WU, B., LUO, E., QIU, X., GUO, J., XIA, Z., ZHENG, C., SU, Q., ZENG, Y., CHAN, W. Y., SU, X., CAI, Q., XU, Y., CHEN, Y., WANG, M., POON, W. S., LUO, X. 2021. «Altered *Actinobacteria* and *Firmicutes*

Phylum Associated Epitopes in Patients With Parkinson's Disease». *Frontiers in Immunology*, **12**, 632482.

[31] PROANO, A. C., VITERI, J. A., OROZCO, E. N., CALLE, M. A., COSTA, S. C., REYES, D. V, GERMAN-MONTENEGRO, M., MONCAYO, D. F., TOBAR, A. C., MONCAYO, J. A. 2023. «Gut Microbiota and Its Repercussion in Parkinson's Disease: A Systematic Review in Occidental Patients». *Neurology International*, **15**, 750-763.

[32] ROMANO, S., SAVVA, G. M., BEDARF, J. R., CHARLES, I. G., HILDEBRAND, F., NARBAD, A. 2021. «Meta-analysis of the Parkinson's disease gut microbiome suggests alterations linked to intestinal inflammation». *NPJ Parkinson's disease*, **7**, 27.

[33] MIRZAEI, R., BOUZARI, B., HOSSEINI-FARD, S. R., MAZAHERI, M., AHMADYOUSEFI, Y., ABDI, M., JALALIFAR, S., KARIMITABAR, Z., TEIMOORI, A., KEYVANI, H., ZAMANI, F., YOUSEFIMASHOUF, R., KARAMPOOR, S. 2021. «Role of microbiota-derived short-chain fatty acids in nervous system disorders». *Biomedecine & Pharmacotherapie*, **139**, 111661.

[34] TAKAHASHI, K., NISHIDA, A., FUJIMOTO, T., FUJII, M., SHIOYA, M., IMAEDA, H., INATOMI, O., BAMBA, S., SUGIMOTO, M., ANDOH, A. 2016. «Reduced Abundance of Butyrate-Producing Bacteria Species in the Fecal Microbial Community in Crohn's Disease». *Digestion*, **93**, 59-65.

[35] HILL-BURNS, E. M., DEBELIUS, J. W., MORTON, J. T., WISSEMANN, W. T., LEWIS, M. R., WALLEN, Z. D., PEDDADA, S. D., FACTOR, S. A., MOLHO, E., ZABETIAN, C. P., KNIGHT, R., PAYAMI, H. 2017. «Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, **32**, 739-749.

[36] KIM, S., SHIN, Y.-C., KIM, T.-Y., KIM, Y., LEE, Y.-S., LEE, S.-H., KIM, M.-N., O, E., KIM, K. S., KWEON, M.-N. 2021. «Mucin degrader *Akkermansia muciniphila* accelerates intestinal stem cell-mediated epithelial development». *Gut Microbes*, **13**, 1-20.

[37] OUYANG, J., LIN, J., ISNARD, S., FOMBUENA, B., PENG, X., MARETTE, A., ROUTY, B., MESSAOUDENE, M., CHEN, Y., ROUTY, J.-P. 2020. «The Bacterium *Akkermansia muciniphila*: A Sentinel for Gut Permeability and Its Relevance to HIV-Related Inflammation». *Frontiers in Immunology*, **11**, 645.

[38] NISHIWAKI, H., ITO, M., HAMAGUCHI, T., MAEDA, T., KASHIHARA, K., TSUBOI, Y., UEYAMA, J., YOSHIDA, T., HANADA, H., TAKEUCHI, I., KATSUNO, M., HIRAYAMA, M., OHNO, K. 2022. «Short chain fatty acids-producing and mucin-degrading intestinal bacteria predict the progression of early Parkinson's disease». *NPJ Parkinson's disease*, **8**, 65.

[39] ZHANG, T., LI, Q., CHENG, L., BUCH, H., ZHANG, F. 2019. «*Akkermansia muciniphila* is a promising probiotic». *Microbial Biotechnology*, **12**, 1109-1125.

[40] BARICHELLO, T., SIMÕES, L. R., VALVASSORI, S. S., GENEROSO, J. S., AVELINE, P. E. D. V, DOMINGUINI, D., ELIAS, S. G., VILELA, M. C., QUEVEDO, J., TEIXEIRA, A. L. 2014. «*Klebsiella pneumoniae* meningitis induces memory

impairment and increases pro-inflammatory host response in the central nervous system of Wistar rats». *Journal of Medical Microbiology*, **63**, 111-117.

[41] CHOI, J. G., KIM, N., JU, I. G., EO, H., LIM, S.-M., JANG, S.-E., KIM, D.-H., OH, M. S. 2018. «Oral administration of *Proteus mirabilis* damages dopaminergic neurons and motor functions in mice». *Scientific Reports*, **8**, 1275.

[42] KHALIL, I. A., TROEGER, C., BLACKER, B. F., RAO, P. C., BROWN, A., ATHERLY, D. E., BREWER, T. G., ENGMANN, C. M., HOUPT, E. R., KANG, G., KOTLOFF, K. L., LEVINE, M. M., LUBY, S. P., MACLENNAN, C. A., PAN, W. K., PAVLINAC, P. B., PLATTS-MILLS, J. A., QADRI, F., RIDDLE, M. S., RYAN, E. T., SHOULTZ, D. A., STEELE, A. D., WALSON, J. L., SANDERS, J. W., MOKDAD, A. H., MURRAY, C. J. L., HAY, S. I., REINER, R. C. 2018. «Morbidity and mortality due to *shigella* and enterotoxigenic *Escherichia coli* diarrhoea: the Global Burden of Disease Study 1990-2016». *The Lancet. Infectious Diseases*, **18**, 1229-1240.

[43] WU, W., WEI, L., FENG, Y., XIE, Y., ZONG, Z. 2021. «Precise Species Identification by Whole-Genome Sequencing of Enterobacter Bloodstream Infection, China». *Emerging Infectious Diseases*, **27**, 161-169.

[44] WATERS, J. L., LEY, R. E. 2019. «The human gut bacteria *Christensenellaceae* are widespread, heritable, and associated with health». *BMC biology*, **17**, 83.

[45] WANG, H., LIU, X., TAN, C., ZHOU, W., JIANG, J., PENG, W., ZHOU, X., MO, L., CHEN, L. 2020. «Bacterial, viral, and fungal infection-related risk of Parkinson's disease: Meta-analysis of cohort and case-control studies». *Brain and Behavior*, **10**, e01549.

[46] FERNÁNDEZ-ESPEJO, E. 2023. «Microorganisms associated with increased risk of Parkinson's disease». *Neurologia*, **38**, 495-503.

[47] SORET, R., CHEVALIER, J., DE COPPET, P., POUPEAU, G., DERKINDEREN, P., SEGAIN, J. P., NEUNLIST, M. 2010. «Short-chain fatty acids regulate the enteric neurons and control gastrointestinal motility in rats». *Gastroenterology*, **138**, 1772-1782.

[48] HINKLE, J. T., PEREPEZKO, K., MILLS, K. A., MARI, Z., BUTALA, A., DAWSON, T. M., PANTELYAT, A., ROSENTHAL, L. S., PONTONE, G. M. 2018. «Dopamine transporter availability reflects gastrointestinal dysautonomia in early Parkinson disease». *Parkinsonism \& related disorders*, **55**, 8-14.

[49] HEGELMAIER, T., LEBBING, M., DUSCHA, A., TOMASKE, L., TÖNGES, L., HOLM, J. B., BJØRN NIELSEN, H., GATERMANN, S. G., PRZUNTEK, H., HAGHIKIA, A. 2020. «Interventional Influence of the Intestinal Microbiome Through Dietary Intervention and Bowel Cleansing Might Improve Motor Symptoms in Parkinson's Disease». *Cells*, **9**, 376.

[50] ALFONSETTI, M., CASTELLI, V., D'ANGELO, M. 2022. «Are We What We Eat? Impact of Diet on the Gut-Brain Axis in Parkinson's Disease». *Nutrients*, **14**, 380.

[51] IBRAHIM, A., ALI, R. A. R., MANAF, M. R. A., AHMAD, N., TAJURRUDDIN, F. W., QIN, W. Z., DESA, S. H. M., IBRAHIM, N. M. 2020. «Multi-strain probio-

tics (Hexbio) containing MCP BCMC strains improved constipation and gut motility in Parkinson's disease: A randomised controlled trial». *PloS One*, **15**, e0244680.

[52] MORELLA, I., NEGRO, M., DOSSENA, M., BRAMBILLA, R., D'ANTONA, G. 2023. «Gut-muscle-brain axis: Molecular mechanisms in neurodegenerative disorders and potential therapeutic efficacy of probiotic supplementation coupled with exercise». *Neuropharmacology*, **240**, 109718.

[53] TAN, A. H., LIM, S.-Y., CHONG, K. K., A MANAP, M. A. A., HOR, J. W., LIM, J. L., LOW, S. C., CHONG, C. W., MAHADEVA, S., LANG, A. E. 2021. «Probiotics for Constipation in Parkinson Disease: A Randomized Placebo-Controlled Study». *Neurology*, **96**, e772-e782.

[54] LU, C.-S., CHANG, H.-C., WENG, Y.-H., CHEN, C.-C., KUO, Y.-S., TSAI, Y.-C. 2021. «The Add-On Effect of *Lactobacillus plantarum* PS128 in Patients With Parkinson's Disease: A Pilot Study». *Frontiers in Nutrition*, **8**, 650053.

[55] LIAO, J.-F., CHENG, Y.-F., YOU, S.-T., KUO, W.-C., HUANG, C.-W., CHIOU, J.-J., HSU, C.-C., HSIEH-LI, H.-M., WANG, S., TSAI, Y.-C. 2020. «*Lactobacillus plantarum* PS128 alleviates neurodegenerative progression in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced mouse models of Parkinson's disease». *Brain, Behavior, and Immunity*, **90**, 26-46.

[56] KOUTZOUMIS, D. N., VERGARA, M., PINO, J., BUDDENDORFF, J., KHOSHBOUEI, H., MANDEL, R. J., TORRES, G. E. 2020. «Alterations of the gut microbiota with antibiotics protects dopamine neuron loss and improve motor deficits in a pharmacological rodent model of Parkinson's disease». *Experimental Neurology*, **325**, 113159.

[57] LIU, H., SU, W., LI, S., DU, W., MA, X., JIN, Y., LI, K., CHEN, H. 2017. «Eradication of *Helicobacter pylori* infection might improve clinical status of patients with Parkinson's disease, especially on bradykinesia». *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **160**, 101-104.

[58] SEGAL, A., ZLOTNIK, Y., MOYAL-ATIAS, K., ABUHASIRA, R., IFERGANE, G. 2021. «Fecal microbiota transplant as a potential treatment for Parkinson's disease-A case series». *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **207**, 106791.

[59] KUAI, X.-Y., YAO, X.-H., XU, L.-J., ZHOU, Y.-Q., ZHANG, L.-P., LIU, Y., PEI, S.-F., ZHOU, C.-L. 2021. «Evaluation of fecal microbiota transplantation in Parkinson's disease patients with constipation». *Microbial Cell Factories*, **20**, 98.

[60] PERLER, B. K., CHEN, B., PHELPS, E., ALLEGRETTI, J. R., FISCHER, M., GANAPINI, V., KRAJICECK, E., KUMAR, V., MARCUS, J., NATIV, L., KELLY, C. R. 2020. «Long-Term Efficacy and Safety of Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of Recurrent *Clostridioides difficile* Infection». *Journal of Clinical Gastroenterology*, **54**, 701-706.