

# Mikrobiota-heste-garun ardatza eta terapia mikrobiologikoa Parkinson gaixotasunean

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

Jone Razquin<sup>1,3,4</sup>, Cristina Miguélez<sup>1,4</sup>, Andrea Guridi<sup>2</sup>, Leticia Abecia<sup>2</sup>, Naiara Ortuzar<sup>3,4</sup>, Elena Eraso<sup>2</sup>, Estibaliz Mateo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Farmakologia Saila. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea. Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Leioa, Bizkaia

<sup>2</sup> Immunologia, Mikrobiologia eta Parasitologia Saila. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea. Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Leioa, Bizkaia

<sup>3</sup> Neurozientziak Saila. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea. Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Leioa, Bizkaia

<sup>4</sup> Gaixotasun Neurodegeneratiboen taldea, Biocruces Bizkaia Osasun Ikerketa Institutua, Barakaldo, Bizkaia


**LABURPENA:** Parkinson gaixotasuna (PG) prebalentzia altua duen gaixotasun neurodegeneratiboa bada ere, sintomak hasi eta 20 urte beranduago diagnostikatzen da eta oraindik ere, ez da neuroendekapena gelditzeko tratamendu eraginkorrik aurkitu. Urte askotan zehar 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 terapiak, 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 bermatuz.

**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 through 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*

1

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

**Nola aipatu / How to cite:** (2024). Razquin, Jone; Miguélez, Cristina; Guridi, Andrea; Abecia, Leticia; Ortuzar, Naiara; Eraso, Elena; Mateo, Estibaliz << Mikrobiota-heste-garun ardatza eta terapia mikrobiologikoa Parkinson gaixotasunean >>, *Ekaia*, 47, xx-xx. (<https://doi.org/10.1387/ekaia.26319>)

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

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © 2024 UPV/EHU



Obra Creative Commons Atribución 4.0 Internacional-en lizentziapean dago

## 1. SARRERA

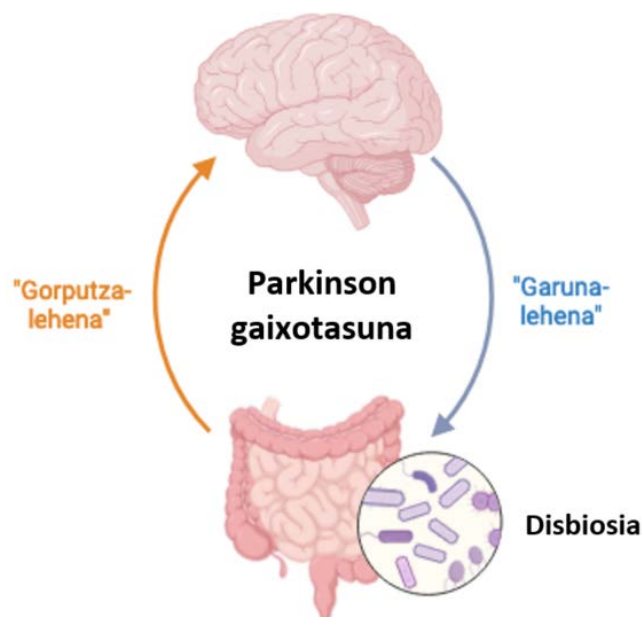
Parkinson gaixotasuna (PG) zahartzeari lotutako gaixotasun neurologiko kroniko eta progresiboa da. Alzheimer gaixotasunaren ondoren, gure gizartean prebalentziarik handiena duen neuroendekapenezko gaixotasuna da [1]. Gaur egun, PG-ak diagnosi berantiarra, pronostiko txarra eta gaixotasunaren garapena 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 honetako neuronek, dopamina izeneko neurotransmisorea ekoizten dute eta besteak beste, gongoil basaletako nukleoetan, zehazki gorputz ildaskatuan, askatzen dute dopamina. Bi nukleo hauen arteko seinalizazioa mugimenduaren erregulazioan ezinbesteko garrantzia duen zirkuito motorren parte da. Hala, SNc-ko neurona hauen heriotzak dopaminaren murrizketa bat eragiten du gorputz ildaskatuan, nukleo hauen arteko seinaleak kaltetuz, eta PG-ko sintoma motor bereizgarriak agerraraziz, hala nola, mugimenduaren moteltasuna, zurruntasuna eta atsedean egoeran sortzen den dardara [2]. PG denbora luzez sintoma motorrekin erlazionatutako gaixotasuntzat hartu bada ere, gaur egun badakigu neuroendekapena ez dela sistema motorrerara mugatzen. Izan ere, gaixotasunaren diagnostia 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 erekzioaren disfuntzioa, hipotentsio ortostatikoa, depresioa, mina, narriadura kognitiboa eta antsietatea besteak beste [4].

PG-ren jatorrian gertatzen den neurodegenerazio prozesua mekanismo patogeniko ezberdinekin erlazionatu da. Eragile desberdinen artean toxinak, neuroinflamazioa, mitokondrien disfuntzioa, mikrobiotaren aldaketak, kaltzioaren homeostiaren galera, eszitotoxikotasuna, estres oxidatiboa eta mutazio genetikoak aurkitzen dira [5]. Hala ere, azken urteetan arreta gehien jaso duen mekanismoa alfa-sinukleina proteina ( $\alpha$ -sinukleina) konformazio patologikoaren hedapen prionikoa da [2]. Baldintza fisiologikoetan,  $\alpha$ -sinukleinak seinaleen transdukzioan, ubiquitina-proteasomaren sistemaren funtzionamenduan, besikulen birziklatzean, funtzio sinaptikoan, estres oxidatiboaren erregulazioan eta funtzio mitokondrialean esku hartzen duela deskribatu da [6]. Aldiz,  $\alpha$ -sinukleinarekin konformazio aldaketak, agregatuak eratu eta PG-ren ezaugarri diren Lewy gorputzak eratzen ditu. Proteina honen

metaketak Parkinson gaixoen nerbio-sistema zentralean agertzeaz gain, nerbio-sistema periferikoak inerbatzen dituen eremuetan ere agertzen dira, batik bat hestean, bihotzean eta larruazalean [7].

Azken urteetan aurrerapenak egin diren arren, PG-ren jatorriak guztiz argitu gabe jarraitzen du.  $\alpha$ -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 dorsalerara hedatzen dena [8]. Berriki, pazienteen ezaugarri klinikoetan oinarrituta, "SOC: sinukleina, jatorria eta konektoma" modeloa, *brain-first/body-first* izenez ere ezagutzen denak, gaixotasuna hedatzeko bi eredu proposatzen ditu (1. irudia). *Brain-first*, edo garuna lehena, azpimotaren arabera, gaixotasuna garunean hasiko litzateke, eta ondoren, nerbio-sistema periferikora hedatuko litzateke. Kasu honetan beraz, pazienteek sintoma ez-motor gutxi izango litzukete gaixotasunaren lehenengo fasean, baina nerbio-sistema enterikora iristean, sintoma digestiboak sorraraziko litzuzke [9]. Bestalde, *body-first* edo gorputza lehena azpimotan, nerbio-sistema periferikoan edo enterikoan sortuko litzateke patologia eta nerbio bagoaren eta konexio sinpatikoaren bitartez, garunera edo bihotzera hedatuko litzateke hurrenez hurren. Paziente hauek alterazio digestiboak izaten dituzte diagnostiko klinikoa jaso baino urte batzuk lehenago [10].



### 1. Irudia: Gorputza-lehena eta garuna-lehena teoriak Parkinson gaixotasunean.

PG-ren 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 dio erreferentzia. Giza-hestearen populazio mikrobianoa 1000 espezie desberdinetako 100 bilioi bakterioz osatuta dago [12]. Bere konposizioa bizitzako lehen 1000 egunetan ezartzen da, eta dietak, estresak, jarduera fisikoak, hanturak eta medikamentuak bezalako faktoreek konposaera honi eragin arren, nahiko egonkor mantentzen da helduaroan [13,14]. Mikrobiotak berebiziko garrantzia du sistema immune, metaboliko eta hormonalaren homeostasian. Izan ere, bere desorekak, hau da, disbiosi mikrobianoak, obesitatea, depresioa bezalako gaixotasun neurologikoak eta psikiatrikoak, eta 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, aurrez aipatutako sistema immunitarioa, metabolikoa, endokrinoa zein nerbio-sistemarekin erlazionatuta dagoelarik [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, hauek hesi hematoentzefalikoa zeharkatu eta nerbio-sistema zentralera iritsita, garuneko funtzioetan aldaketak eragiten dituzte. Mikrobiotak hesteetan ekoizten dituen metabolitoen artean aipatzekoak dira triptofanoaren metabolitoak datozen metabolitoak, hala nola, indola eta bere deribatuak, bitaminak, kate laburreko gantz-azidoak (KLGa), bakteriozinak eta hantura eta erantzun autoimmunea erregulatzen duten entzima batzuk. Mikrobiotatik eratorritako beste produktu batzuek ere, peptidoglikanoak eta lipopolisakaridoak kasu, immunitate-sistema aktibatu eta nerbio-sistema

zentralaren eta nerbio-sistema enterikoaren arteko komunikazioari eragin diezaiekete. Gainera, mikrobiotak seinale enteroendokrinoak erregulatzen ditu dopamina, azetilkolina, grelina, somatostatina eta serotonina bezalako neurotransmisoreak askatuz, eta hauek, nerbio-jarduera eta digestio funtzioa modulatzeko dituzte [17,22–24]. PG-ren aurrera egitearekin batera, hainbat aldaketa identifikatu dira mikrobiotan, ondorioz, patologia neurodegeneratibo honen garapenean mikrobiotaren eta hesteetako muki-geruzako zelula immuneen arteko alterazioak eragina dutela planteatzen duen hipotesia indartuz [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 ugartitasun erlatiboan desberdintasunak hauteman dira, hauek PG-ean parte hartzen dutela iradokiz [26]. Bestalde, ez da PG-ren eta hesteetan aurkitu daitezkeen onddoen arteko lotura argirik aurkitu; izan ere, onddoen DNAREN proportzioa eta aniztasuna bakterioenarekin alderatuz txikiagoa dela deskribatu da [27]. Desberdintasun honen eragileetako bat Parkinson gaixoen hesteetan behatutako bakterioen gehiegizko hazkuntza izan daiteke, ondorioz, heste-ingurunea zelula eukariotoentzako ezegokia bihurtuz. Hala ere, aldi baterako onddo-disbiosiak PG-ren etiologian eragin dezakeela uste da [27]. Larruazaleko nerbio-bukaera autonomoetan  $\alpha$ -sinukleina metaketak zeudela frogatu zenetik [28], larruazalak PG-ean 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  $\alpha$ -sinukleinarekin tolestura desegokien hasieran parte-hartu dezakeela ere deskribatu da [23], ondoren gaizki tolestutako  $\alpha$ -sinukleina nerbio bagoaren bitartez garunera hedatuz. Azken berrikuspen bibliografikoen arabera, bakterioen familia eta generoen arteko desberdintasun esanguratsuak antzeman dira Parkinson gaixoen eta pertsona osasuntsuen artean [30,31]. Alde batetik, 39 bakterio-genero ezberdinetan aldaketa esanguratsuak deskribatu dira [20], eta beste alde batetik, ikertutako Mendebaldeko eskualde desberdinetan, taxoi batzuen arteko bateragarritasuna aurkitu da [31]. Hala ere, aipatzekoa da PG-rekin erlazionatutako mikroorganismo-aniztasunaren eta hauen ugartitasun erlatiboaren inguruan emaitza kontrajarriak argitaratu direla. Besteak beste, aztertutako populazioarekin, lagin biketarekin, laborategiko prozedurekin eta identifikaziorako erabilitako metodologiaren sendotasun ezak eragin dezake desberdintasun hauetan [31]. Jarraian, Parkinson gaixoen eta paziente osasuntsuen artean deskribatu diren bakterio-talde desberdinen arteko areagotze eta murrizketak 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.

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

Li et al., 2022. Taula eraldatua.

Hesteetako bakterioek, energia, hesteetako paretaren muki-geruzan aurkitzen den muzina bezalako proteinetatik eta ahoratutako elikagaien hartiduratik lortzen dute. KLGA-en artean, butiratoa, propinatoa eta azetatoa elikagai-zuntzen hartiduraren ondorioz ekoizten dira, eta heste-hesiaren osotasuna mantentzeko ezinbestekoak dira. Gantz azido hauek besteak beste, hantura-sistemikoaren aurkako erantzuna bideratzen dute, eta nerbio-sistema zentralarengan zein enterikoarengan eragin dezakete [32]. KLGA-k sortzeko gaitasuna duten eta PG-ean murriztuta 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, KLGA-en eraketan parte hartzen duten entzimak ekoizteko gaitasuna murriztu egiten da, eta ondorioz, hesteetako KLGA-k agortuz doaz, Parkinson gaixoen KLGA fekalen maila baxuarekin bat eginez [33]. Aldiz, KLGA-k sortzeko gaitasuna duten bakterio batzuk Parkinson gaixoetan areagotu egiten direla deskribatu da, hala nola, *Ruminococcaceae*, *Alistipes*, *Akkermansia*, *Anaerotruncus*, *Bifidobacterium*, *Butyrivibrio*, *Clostridium*, *Escherichia*, *Desulfovibrio*, *Lactobacillus*, *Oscillospira* eta *Veillonella* (1. Taula) [33]. Orokorrean, Parkinson gaixoetan deskribatu den *Bifidobacteriaceae* eta *Lactobacillus* familietako *Bifidobacterium* eta *Lactobacillaceae* generoen gorakada (1. Taula), pazienteen tratamendu farmakologikoaren ondorio izan daiteke. Hala ere, denboran aurrera egin ahala, bakterio hauen kontzentrazioak behera egiten du, PG aurreratutako bat duten gaixoen kasuan murrizketa hau nabarmenagoa izanik. Aipatutako bakterioen genero bi hauek, 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 PG-eko tratamendu farmakologikoarekin erlazionatuta dagoen [30,35].

Parkinson gaixoen hesteetako mikrobiotan areagotuta dagoen beste bakterio genero bat *Akkermansia* da, *Akkermansiaceae* familiakoa (1. Taula) [20]. *Akkermansia muciniphila* espezieak muzina degradatuz KLGA-k ekoiztu eta digestio-hodiko muki-geruza berrezartzean, heste-hesiaren funtzioa hobetzen du [36]. Horrez gain, erantzun immunearen modulazioan parte hartu dezake, eta mikrobiotako beste espezie batzuekin modu gurutzatuan elikatu [37]. Hala ere, *A. muciniphila* bakterioak PG-ren 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 patobionteak deritze, eta hauetako 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 hauek beraien paretetan dituzten lipopolisakaridoak, Shiga toxina ekoizteko duten gaitasunak, edota ehunak inbaditzeko duten ahalmenak ondorio kaltegarriak eragin ditzake gorputzeko sistema desberdinetan. Ikerlan ezberdinek deskribatu dutenaren arabera, patobionteek hesteetako-mukosa kaltetzeaz gain, neuronen endekapena eta beraz, sintoma motorrak eragin ditzakete [40–43]. Are gehiago, patobionteen gorakada PG-ko sintomen larritasun handiagoarekin erlazionatu da. Esaterako,

saguetan burututako PG-ren eredu experimental batean, *Proteus mirabilis* bakterioak garunean eta kolonean  $\alpha$ -sinukleina metaketak eratzeko gaitasuna duela, eta gainera, galera motorrak, neurona dopaminergikoen kaltea eta inflamazioa ere sortzeko gai dela ikusi da [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 hauek pisu galera progresiboa jasaten dute gaixotasunak aurrera egin ahala. Alderantzizko erlazio hau errailetako gantz masarekin ere deskribatu da, eta beraz, hesteetako xurgapenean eta lipidoen metabolismoan eragina duela uste da [44].

PG-ren testuinguruan deskribatutako bakterio generoen aldaketak ezagutzeaz gain, onddoak, parasitoak eta birusak bezalako beste patogeno batzuek gaixotasunaren garapenean duten parte hartze fisiopatologikoa aztertzea ezinbestekoa da [31]. Izan ere, ikerketa lan batzuek *Malassezia* onddoa, *Helicobacter pylori* bakterioa eta C hepatitisaren birusaren presentziak PG garatzeko arrisku estatistikoki handiagoarekin zerikusi zuzena dutela deskribatu da [45]. Patogeno hauek neurotrofoak dira, hau da, nerbio-sistema zentralerako zelulen heriotza akutua eta immunitatearen erantzun bortitza eragin dezakete, zitokina-ekaitza sortuz. Hala, PG garatzeko sentzibilitate handiagoa duten gizabanakoek kasuan, mikroorganismo hauen presentziak eragiten dituzten baldintza patologikoek gaixotasunaren agerpena sustatzen dutela ondorioztatu da [46].

### 3.- TERAPIA MIKROBIANOA PARKINSON GAIXOTASUNEAN

Hesteetako disbiosia PG-ren 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 bere fisiopatologia konplexua da. Izan ere, hestearen higikortasuna kaltetzen duten faktore ezberdinak deskribatu dira, hala nola, nerbio-sistema enterikoan  $\alpha$ -sinukleinarekin metaketak eragiten duen disfunzio gastrointestinala [47], medikamentuen eragin desiragaitzak [48], edo bizimodu sedentarioa eta ahultasun fisikoa.

Gaur egun eskuragarri dauden probetatik ondorioztatutako hipotesietan oinarrituta, mikrobiota talde bat aberastea edo murriztea PG-ri 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, hauek mikroorganismo onuragarrien elikagai bihurtzen dira beraien aniztasuna bultzatuz eta heste-mailako hantura murriztuz [49]. Zehazki, ikusi da elikagai-zuntzak, polifenolak edo esne-serumaren proteinak hartzeak *Bifidobacterium* eta *Lactobacillus* hesteetako bakterio presentzia handitzen dutela eta *Bacteroides fragilis* eta *Clostridium perfringens* patogenoak murrizten dituela [50].

**Probiotikoak**, hau da, mikroorganismo onuragarriak dituzten elikagaiak, PG-ren 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 igarotzen denbora gastrointestinala murriztu egin zela deskribatu zuten. Gainera, paziente hauen lagin fekalek KLGA kantitate handiagoa erakutsi zuten [53]. Probiotiko horiek ere nabarmen hobetu zuten gorputz-masaren indizea, eta beraz, Parkinson gaixoen jasaten duten pisu galera eta sarkopeniari aurre egiteko estrategia terapeutiko bezala erabil daitezke [51]. Probiotikoen efektuak aztertzeaz gain, probiotikoen kapsularatzea ere aztertu da, bai andui anitzekin [53] eta baita andui espezifikoekin, esaterako *Lactiplantibacillus plantarum* PS128 [54] edo *Lacticaseibacillus paracasei*-ren *Shirota* anduiarekin (Yang et al., 2023). Mikroorganismo horiek egindako elikadura-osagarriek sintoma motor eta ez-motorrak arintzeaz gain, prozesu neurodegeneratiboa murrizten dutela deskribatu da, eta beraz, PG-ren tratamenduan lagungarriak izango lirakeke. Aipatutako onura terapeutikoez gain, probiotikoen erabilerak neurona dopaminergikoen biziraupenean lagundu dezakela ikusi da [55].

**Antibiotiko** espezifiko bidezko tratamenduek bakterio proinflamatorioei eragin diezaiekete, horrela, neurobabeslea izango litzatekeen ekintza antiinflamatorio, antiapoptotiko eta antioxidatzailea burutuz [56]. Zehazki, *Helicobacter pylori*-ren infekzioa duten pazienteetan PG-ren 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 hau burutzeko, emaile osasuntsu batek materia fekala eman behar dio ostalari bati, hesteetako mikroorganismo-konposizioa eta jarduera metabolikoak ordezkatzeko. Orain arte, MFT-a zenbait Parkinson gaixori egin zaiela jakin da, eta kasu gehienetan, sintoma motorren eta ez-motorren hobekuntza deskribatu da, zehazki, loa, antsietatea eta depresioari dagokionez. Hobekuntzarik nabarmenena izan zuen sintoma, idorreria izan zen. Hala ere, emaitza guzti hauek arretaz

aztertu behar dira, ebaluazioak ez baitziren estandarizatuak ezitsuak izan, eta beraz, plazebo-efektuaren ondorio izan daitezke [15]. Beste entsegu batean, MFT-a egin eta 24 astera, idorreria eta beste sintoma ez-motor eta motorren hobekuntza hauteman zen [58]. Transplantearen ondoren pazienteei eginiko mikrobiotaren analisisan, *Lachnospiraceae* familiako *Blautia* eta *Prevotella* generoetako bakterioen gorakada ikusi zen, eta *Bacteroidetes* bakterio-taldearen beherakada nabarmena [59]. Beraz, emaitza guzti hauek MFT-ak hesteetako disbiosia berrezartzen, eta KPGA ekoizleak diren eta hantura murrizten duten bakterio-populazioa sustatzen lagun dezakeela iradokitzen dute. Hala ere, oraindik ez dira guztiz ezagutzen MFT-ren epe luzeko ondorio kaltegarriak. Lehen datuek segurua dela adierazten duten arren [60], epe luzeko emaitzak ebaluatzeko datu biketa handiak egiten ari dira.

Beraz, laburbilduz, gaur egun ez dago PG-ren 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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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., MAZAHARI, M., AHMADYUSEFI, 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>>. *Biomedicine & Pharmacotherapy* ,**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., WISSEMAN, 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., UHEYAMA, 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., HOUP, 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 probiotics (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] KOUTZOUNIS, 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., KRAJICEK, 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.