

Mikrobiotan oinarritutako esku-hartzeek autismoaren espektroko nahasmenduan duten eragina: oxitozina eta portaera sozialaren berrikuspen sistematikoa

Effects of Microbiota-based Interventions in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review of Oxytocin and Social Behavior

Naiara Garate del Castillo¹, Ane Otaegui-Chivite^{2,3}, Miriam Gorostidi-Aicua^{2,3} eta Maider Muñoz-Culla^{1,2,3}

¹Euskal Herriko Unibertsitatea (EHU), Psikologia Fakultatea, Donostia-San Sebastian, Spain

²Biogipuzkoa Osasun Ikerketa Institutua, Neurozientzien arloa, Neuroinmunologia Taldea, Donostia-San Sebastian, Spain

³Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED) – Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain.

LABURPENA: Mikrobiota-heste-garun ardatzak garrantzi handia hartu du azken urteetan neurogarapeneko nahasmenduen ulermenerako. Hori dela eta, berrikuspen sistematiko honen helburua mikrobiota eraldatzen duten esku-hartzeek (probiotikoeak eta hesteetako mikrobiotaren transplanteak) Autismoaren Espektroko Nahasmendua duten pertsona edo animalien oxitozina mailak eta sintoma sozialak hobetzen dituzten aztertzea da. Berrikuspen honek PRISMA 2020 jarraibideak hartu ditu oinarritzat. Horrela, lanen azken bilaketa 2025eko apirilean egin zen PubMed, Web of Science, APA Psycinfo eta Scopus datu-baseetan. Bilaketen ondoren, lanak hautatzeko honako irizpideak erabili ziren: AENDun lagina izatea, mikrobiotan oinarritutako interbentzioak erabiltzea eta oxitozina mailak eta/edo sintoma-sozialak neurtzea. Irizpideetan oinarrituta azkenean animaliekin edo gizakiekin egindako 11 artikulua hautatu ziren (12 ikerketekin). Animalia ikerketetan, probiotikoeak oxitozina mailak eta portaera soziala hobetzen dituztela ikusi da, batez ere arretan. Gizakien kasuan, ordea, emaitza heterogeneoak aurkitu dira: orokorrean ez da oxitozina mailen hobekuntzarik ikusi eta portaera soziala kasu batzuetan baino ez da hobetu. Probiotiko bidezko esku-hartzeek potentzial terapeutikoa erakutsi dute animalietan. Gizakien kasuan, berriz, ezin da ondorio garbirik atera. Etorkizuneko ikerketetan neurgailuen homogeneotasuna, laginaren tamaina eta sexuaren arabera ezberdintasunak aintzat hartzea funtsezkoa izango da AENDun pazienteen bizi-kalitatea hobetuko duten tratamendu eraginkorrak aurkitzeko.

GAKO-HITZAK: Autismoaren Espektroko Nahasmendua, hesteetako mikrobiota, oxitozina, portaera soziala, mikrobiotan oinarritutako esku-hartzeak

ABSTRACT: *The microbiota–gut–brain axis has gained significant importance in recent years for understanding neurodevelopmental disorders. Therefore, the aim of this systematic review is to examine whether microbiota-modifying interventions (probiotics and fecal microbiota transplants) improve oxytocin levels and social symptoms in individuals or animals with Autism Spectrum Disorder (ASD). This review follows the PRISMA 2020 guidelines. Accordingly, the final search for studies was conducted in April 2025 in the PubMed, Web of Science, APA PsycInfo, and Scopus databases. After the searches, the following criteria were used to select studies: having a sample with ASD, using*

1

***Harremanetan jartzeko/ Corresponding author:** Maider Muñoz-Culla, Psikologia fakultatea EHU, Donostia-San Sebastian.  <https://orcid.org/0000-0003-3382-7242>, maider.munoz@ehu.eus

Nola aipatu / How to cite: Garate del Castillo, Naiara; Otaegui-Chivite, Ane; Gorostidi-Aicua, Miriam; Muñoz-Culla, Maider (2026). << Mikrobiotan oinarritutako esku-hartzeek autismoaren espektroko nahasmenduan duten eragina: oxitozina eta portaera sozialaren berrikuspen sistematikoa >>, Ekaia, 50, xx-xx. (<https://doi.org/10.1387/ekaia.28696>)

Jasoa: ekainak 15, 2026; Onartua: abuztuak 5, 2026

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © 2026 UPV/EHU



Obra Creative Commons Atribución 4.0 Internacional-en lizentziapean dago

microbiota-based interventions, and measuring oxytocin levels and/or social symptoms. Based on these criteria, a total of 11 articles (with 12 studies) conducted in animals or humans were selected. In animal studies, probiotics were found to improve oxytocin levels and social behavior, particularly in males. However, in humans, heterogeneous results were observed: in general, no improvement in oxytocin levels was found, and social behavior improved only in some cases. Probiotic interventions have shown therapeutic potential in animals. However, in humans, no clear conclusions can be drawn. In future research, it will be essential to consider the homogeneity of measurement tools, sample size, and sex-related differences in order to identify effective treatments that improve the quality of life of patients with ASD.

KEYWORDS: Autism spectrum disorder, gut microbiota, oxytocin, social behaviour, microbiota based interventions

1. SARRERA

Autismoaren Espektroko Nahasmendua (AEN) bizitzako lehen urteetan agertzen den neurogarapeneko nahasmendua da [1]. Honen mundu-mailako prebalentzia % 1 ingurukoa da [2] eta azken datuen arabera prebalentzia hau gorantz doa [3]. Neurogarapeneko nahasmendu hau ohikoagoa da mutiletan nesketan baino (4:1 mutil-neska prebalentzia) [4]. Hala ere, sexu biologikoaren arabera AEN fenotipoa ezberdina delaren hipotesia geroz eta indar gehiago hartzen ari da [5] eta diagnostikorako erabiltzen diren tresnak mutilekin estandarizatu izanak, nesketan infradiagnostikoa eragin dezakeela uste da [6].

AEN espektro bat denez, sintomak eta haien larritasuna nabarmen alda daitezke pertsona batetik bestera [7]; baina, orokorrean, bere ezaugarri nagusien artean honakoak aurki daitezke: harreman sozialetarako eta komunikaziorako zailtasunak, prozesamendu sentsozialeko asaldurak eta portaera edo interes murriztu eta errepikakorrak [1].

Aipatutako sintoma horiez gain, AEN dutenengan oso ohikoak dira arazo gastrointestinalak. Bereziki idorreria, beherakoa, sabeleko mina edo bestelako digestio-sintomak komorbilitate handiko arazoak dira; AENDun haurretan sintoma gastrointestinalen prebalentzia orokorra % 55 ingurukoa izanik [8]. Gainera, AEN dutenengan arazo gastrointestinalen prebalentzia altuagoa dela ikusi da neurogarapeneko beste nahasmendu batzuekin alderatuz eta baia garapen tipikoa duten hurrekin alderatuz ere [9].

Arazo horiei lotuta, ohikoa da ere hesteetako mikrobiotaren disbiosia izatea, hau da, hesteetako mikrobiotaren desoreka [10–12]. Mikrobiota mikroorganismo ugariz osatuta dago eta honen disbiosia hura osatzen duten mikroorganismoen ekosistemaren oreka hausten denean gertatzen da [13]. Horrela, AEN duten pertsonak kontrol taldeekin alderatzean, AENDun laginetan zenbait generotako bakterio proportzioak aldatzen direla ikusi da [10,12].

Aipatutako disbiosi horrek heste-hesiaren iragazkortasuna handitu dezake, patogenoak garunera iristea erraztuz eta neurogarapeneko nahasmenduen ezaugarri den neuroinflamazioa sortuz [14]. Honi lotuta, aipatzekoak dira, batetik, AEN kasuetan proportzio handiagoan aurkitu diren *Clostridium* generoko bakterioek toxina proinflamatorioak askatzen dituztela, eta hauek nerbio sistema zentrolean (NSZ) eragiten dutela [15]. Eta bestetik, proportzio baxuagoan dauden *Bifidobacterium* generoko bakterioek neurogarapenerako garrantzitsuak diren hainbat prozesu erregulatzen dituztela; hala nola, garapen kognitibo eta motorra edo ez-soziala den beldur portaera [16]. Hala ere, gaur egun gizakietan oraindik ez da zehaztu mikrobiotaren disbiosia AENren kausa edo ondorio den [12].

Gaur egun AENren etiologia oraindik ezezaguna da, eta orokorrean faktore genetiko, neurobiologiko, immunologiko eta ingurumenekoen nahasketaren ondorio dela uste da [17]. Era berean, adierazpen klinikoa ere izaera multifaktorialeko fenomeno dela azpimarratzea garrantzitsua da. Bestalde, portaera sozialaren garapena hainbat prozesu psikologikoren mende dago; besteak beste, arreta sozialaren, ikaskuntza sozialaren, funtzio exekutiboaren, mentalizazioaren eta eskema sozial eta kognitiboaren garapenaren mende [17–20]. Gainera, gaitasun horiek ez dira ezaugarri estatikoak, baizik eta pertsonaren eta bere ingurunearen arteko etengabeko elkarrekintzan garatzen diren prozesuak. Horrenbestez, AENn behatutako zailtasun soziala ere faktore biologiko, psikologiko eta sozialen arteko elkarrekintzaren emaitza gisa ulertu beharko litzateke [21]. Kausak oraindik ezezagun izaten jarraitzeak, momentuz AENren sintoma nagusiak arindu ditzakeen tratamendurik ez egotea dakar [3]. Hala ere, aipatutako arazo gastrointestinalak eta disbiosia AENDun pertsonetan ohikoak direla ikusita, azken urteetan mikrobiotak eta mikrobiota-heste-garun ardatzak neurogarapeneko nahasmendu honetan izan dezakeen eragina eta potentzial terapeutikoa aztertzen hasi dira.

Hesteetako mikrobiota mikroorganismo ekosistema konplexua da. Hau, umetokitik osatzen hasten da eta bere garapena eta finkatzea bizitzako lehen 2-3 urtetan ematen da [12]. Hori dela eta, badira bere osaketan eragiten duten haurdunaldiko eta jaiotza inguruko hainbat faktore; hala nola, erditze-mota, edoskitze mota, jaiotza goiztiarra, ingurune geografikoa, familia ohiturak etab. [21–23].

Ikerketen arabera, hesteetako mikrobiotak nerbio-sistemaren fisiologian eragin nabarmenak ditu eta fetuaren garapeneko lehen etapetatik hasita, mikrobiotaren osaketa nerbio-sistemaren garapenarekin sinkronizatuta gertatzen da [21]. Gainera, bizitzako lehen urteetan garunaren garapen osasuntsurako hesteetako mikrobiota funtsezko modulatzailerik dela ikusi da [16,24] eta gero eta ebidentzia gehiagok hesteetako bakterioetatik eratorritako metabolitoek neurogarapena sustatzen dutela babesten dute [12]. Horrela, datuek hesteetako mikrobiota neurogarapenaren erregulazioan garrantzizko elementua dela adierazten dute [25].

Hesteetako mikrobiotak garunaren garapenean duen eragina mikrobiota-heste-garun ardatzaren bidez ematen da [21]. Mikrobiota-heste-garun ardatza heste eta garunaren arteko bi noranzkoko komunikazio-bide kontsideratzen da [26] eta komunikazio hori ahalbidetzen duten hainbat bide proposatu dira: Bide immunologikoa: hesteetako mikrobiotak immunitate enterikoaren erregulatzailerik garrantzitsu gisa jotzen du. Hesteetako bakterioek eta haien metabolitoek (besteak beste, kate laburreko gantz-azidoek) heste-hesia zeharkatu behar dute zirkulaziora iristeko. Ondorioz, heste-hesiak NSZeko homeostasia mantentzen laguntzen du [27]. Gainera, hesteetatik eratorritako kate laburreko gantz-azidoek hesteetako

hesi immunologikoa indartzen dute eta haren iragazkortasuna murriztu, patogenoen garunerako zirkulazioa oztopatuz [28]. Horrez gain, hesteetako mikrobiotak hesteetako zelula immunologikoak aktibatzen ditu eta zelula mota batzuen kasuan hauek garunera irits daitezzen ahalbidetzen du, neuroinflamazioa eragotziz [29]. Aipatutakoaz gain, hesteetako mikrobiotak zitokinen zirkulazioa ere arautzen du. Zitokinek, NSZra iristean garapen neurologikoko prozesu ezberdinetan eragin dezakete; hala nola, neurogenesian, gliogenesian eta neuronen migrazioan [12].

- Bide neuronalak: hesteetako mikrobiota nerbio bago eta nerbio sistema enterikoaren bidez garunarekin kontaktuan dago. Bide horretatik, mikrobiotak bere zelula-hormako osagaiei esker garunaren garapena modulatu du [12].
- Bide endokrino-metabolikoa: hesteetako mikrobiota sistema endokrinoaren parte dela esan dezakegu, hura erregulatzen baitu. Horrela, hesteetan dauden zelula enteroendokrinoek mikrobiotako seinaleak detektatu ditzakete eta nerbio bagoko neuronekin sinapsia eginez hesteetatik garunera bidaltzen dira seinaleak. Hori dela eta, hesteetako mikrobiotak hainbat neurotransmisore, neuromodulatuzaile eta metabolito ekoizten ditu, neurogarapenean eragin dezaketenak; besteak beste, GABA, serotonina, dopamina, noradrenalina eta azetilkolina eta hauen prekursoreak [12]. Ildo horretatik, ikusi da mikrobiota orekatu batek neurotransmisoreen sintesi egokia modula dezakeela edo neurotransmisoreak bere kabuz egoki sintetizatu ditzakeela [30].
- Zelulaz kanpoko besikulen bidezkoa: zelulaz kanpoko besikulak zelula eukariotoek zein bakterioek kanporatzen dituzten xixkuak dira. Besikula hauek tamaina heterogeneoa dute eta hainbat molekula garraiatu ditzakete barnean, hala nola, proteinak, azido nukleikoak, metabolitoak edo lipidoak. Ondorioz, funtzio biologiko ugarietan parte hartzen dutela ikusi da eta zelulen arteko komunikazioan funtsezko elementuak dira [31]. Ikerketa ezberdinek adierazten dute organismoan zelula ezberdinetatik eratorritako besikulek zein heste mikrobiotaren besikulek hesteetako mikrobiotan eragina izan dezaketela. Era berean, hesteetako mikrobiotatik eratorritako besikulek ere ostalariaren funtzioetan eragina izan dezaketela ikusi da, immunitate sisteman edo metabolismoan, besteak beste [32–34].

Bide horien bidez hesteetako mikrobiotak garunaren garapenarekin eta funtzionamenduarekin lotutako hainbat prozesutan parte har dezake: besteak beste, sinapsien inausketan, neurogenesian eta hesi hematoentzefalikoen iragazkortasunaren erregulazioan [27]. Animaliekin egindako ikerketetan, bereziki karraskarietan, ikusi da mikrobiotaren osakeran eragindako aldaketek antsietatearekin, estresarekiko erantzunarekin, esplorazio-portaerarekin eta portaera sozialaren zenbait alderdirekin

lotutako aldaketak eragin ditzaketela [13,24,25]. Gaur egun dagoen ebidentziak iradokitzen du mikrobiota portaeran eragina izan dezaketen faktoreetako bat dela, beste hainbat prozesu fisiologiko, kognitibo, garapeneko eta ingurumeneko faktoreekin elkarreraginean jarduten duena [13,21,24]. Bide horietan geratzen diren alterazioek neurogarapeneko nahasmenduekin lotutako sintomen agerpenean edo mantentzean lagun dezaketela iradoki da. Esaterako, AENdun pertsonen kasuetan ikusi da arazo immunologikoak, neurotransmisioaren desregulazioak zein heste-hesiaren iragazkortasun arazoak ager daitezkeela, nahiz eta kasuen artean heterogeneotasun handia agertu [35].

Guzti hau dela eta, aurretik aipatu bezala, azken urteetan AENdun pertsonen sintomak hobetzeko heste mikrobiotan oinarritutako interbentzioak erabiltzearen ideiak indar handia hartu du. Hori horrela, ikerketa eta berrikuspen sistematiko ugari argitaratu dira hesteetako mikrobiotaren transplanteek (HMT) [11,36] edo probiotikoek [4,37,38] AENren hainbat sintometan izan dezaketen eragina aztertzen dutenak.

Oraindik ikertzeko asko badago ere, tratamendu hauen eraginak ikusten hasi dira. Esaterako, AENdun haurrekin egindako ikerketa ezberdinetan ikusi da probiotikoak jasotako taldean hobekuntza esanguratsuak ematen direla zenbait portaera sintometan [35]. Probiotikoen ordeztze hesteetako mikrobiotaren transplanteak erabiltzean ere, AENren sintometako batzuk nabarmen hobetzen direla ondorioztatu izan da [36].

Interbentzio horiek itxaropentsuak badira ere, kontuan hartu behar da AEN nahasmendu oso heterogeneoa dela eta sintoma multzo zabala duela – sintoma sozialak, prozesamendu sentsozialeko asaldurei lotutako sintomak eta portaera edo interes murriztu eta errepikakorrak- [7]. Hori horrela, nabarmen hazi da ikertzaileen interesa andui anitzeko probiotiko interbentzioak edo hainbat interbentzioren konbinazioak erabiltzearen alde; konbinazio horiek aplikatzeak sintoma multzo bat baino gehiagoren hobekuntza ekar dezakeelako [35].

Konbinazio-interbentzio egokiak planteatu ahal izateko, lehenik esku-hartze bakoitzak sintoma zehatzetan duen eragina aztertu behar da [35]. Sintomen artean bada multzo bat AENren ezaugarri nagusi dena eta interbentziorako aintzakotzat hartzen dena: portaera sozialari lotutako sintomen multzoa [7]. Gainera, sintoma sozial horietako batzuekin lotura izan dezakeen sistema neurobiologikoetako bat oxitoxina-sistema da. Oxitoxinak (OXT) estimulu sozialekiko arreta, motibazio soziala eta gizarte-sariaren prozesamendua erregulatu ditzakeela proposatu da. Hala ere, bere eragina testuinguruaren eta banakoaren arabera dela diote ikerketa ezberdinek eta beraz, ezin da portaera sozialaren azalpen bakar edo nahikotzat hartu [3,39,40].

Hipotalamoko nukleo parabentrikularrean (NPB) sintetizatzen den neuropeptido hau hormona soziala bezala ezagutzen da eta emozioen modulazioan, gizarte-interakzioetan, atxikimenduan eta sariari lotutako portaeretan paper garrantzitsua hartzen du [39]. Harreman sozialetarako arreta areagotzen du, sozialki esanguratsuak diren estimuluen garrantzia handitzen du eta gizarte testuinguruetan ikaskuntza eta saria areagotzen ditu [3]. Hori horrela, animaliekin egindako ikerketetan ikusi da oxitozinaren hartzaileak kentzeak portaera sozial akastuna eragiten duela [41].

AENDun haur eta animalia-ereduetan oxitozina maila baxuak antzematen dira [42], oxitozina sistemari lotutako hainbat geneetan mutazioak aurkitu dira [3] eta hipotalamoko NPBan oxitozinarekiko immunoerreaktiboak diren neuronen kopuru gutxitua ikusi da [43]. Ildo horretatik, AENDun animalia eta gizakietan OXT mailak handitzeak AENren sintoma sozialak (elkarrekikotasun sozioemozionalerako arazoak eta harremantzeko arazoak) hobetzen dituela aurkitu da [39,43].

Orain arte, OXT mailak handitzea lortzeko eta, ondorioz, AENren portaera sozialeko sintomak hobetzeko sudurretik emandako oxitozina exogenoaren erabilera frogatu izan da batez ere [40]. Baina administrazio exogeno horrek baditu bere mugak eta epe-luzeko arriskuak: bere efektua iragankorra da eta dosi handiak behar dira portaeran aldaketak eragiteko, hartzaileen desentsibilizazioa eragin dezakeena [43]. Horregatik, administrazio exogeno hori ordeztzeko interbentzio seguruagoak bilatu nahian dabilta ikertzaile asko. Ildo horretatik, eta neurotransmisore hau hesteetako mikrobiotarekin ere erlazionatu izan delako [44], OXT mailak handitzen lagunduko duten hesteetako mikrobiota oinarritutako interbentzioen inguruko ikerketak indarra hartu du azken urteetan; AENren sintoma sozialak hobetzeko helburuarekin.

Ikerketetan hesteetako mikrobiotak bide immunologiko eta endokrinoaren bidez oxitozinaren adierazpena erregulatzen duela ikusi da [45] eta orokorrean oxitozinak berak garrantzi handia duela heste-garun ardatzean [44]. Gainera, heste-garun ardatzeko komunikazioan hain garrantzitsua den nerbio bagoak hipotalamoko NPB inervatzen du, oxitozinaren produkzioaz arduratzen den zonaldea [46]. Inervazio horrek oxitozina mailak igotzea eragiten du, neurotransmisore honen maila erregulatuz [47,48].

Guzti hau dela eta, berrikuspen sistematiko honen helburua hesteetako mikrobiota eraldatzen duten esku-hartzeak (probiotikoak, HMT) oxitozina-mailan eta portaera sozialean duten eragina aztertzea da, AEN duten pertsona edo animalietan.

2. METODOLOGIA

Berrikuspen sistematiko honek PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) jarraibideak hartu ditu oinarri metodologiko gisa [49].

2.1. Bilaketa prozesua

2025eko apirilean egin zen azken bilaketa *PubMed*, *Web of Science*, *APA PsycInfo* eta *Scopus* datu baseetan. Bilaketetarako “autismoa”, “Autismoaren Espektroko Nahasmendua”, “autista”, “oxitozina”, “oxitozina maila”, “OXT”, “hesteetako mikrobiota”, “hesteetako mikrobioma”, “mikrobiota intestinala”, “mikrobioma intestinala”, “hesteetako bakteria”, “mikrobiota terapia”, “hesteetako mikrobiotan oinarritutako terapia”, “probiotikoak” eta “hesteetako mikrobiotaren transplantea” hitz-gakoak erabili ziren, ingelesez. Bilaketa estrategia zehatza [1.eranskinean](#) ikus daiteke, datu base bakoitzeko xehetasunekin. Datu baseetako bilaketaz gain, aipuen erregistroa ere burutu zen.

2.2. Hautaketa prozesua

Datu baseen bidez identifikatutako erregistro guztiak Rayyan QCRI [50] web-orriko aplikaziora igo ziren. Aplikazioak bikoiztutako erregistroak automatikoki identifikatu zituen eta horiek eskuz berrikusi ondoren ezabatu ziren.

Behin bikoiztuak ezabatuta erregistroen izenburu eta laburpenen irakurketa burutu zen. Prozesu horri esker osorik irakurtzeko lanak hautatu ziren, berrikuspen sistematiko honetarako hautagarriak izan zitezkeelakoan. Lan horiez gain, aipuen erregistro bidez identifikatutako lanak ere osorik irakurri ziren. Azkenik, baztertze- eta onartze-irizpideak aplikatuz hautatu ziren berrikuspenerako azken lanak.

2.3. Hautaketa irizpideak

Lanen aukeraketarako erabilitako onartze-irizpideak ondorengoak izan ziren:

- Lana ingelesez, euskaraz edo gazteleraz egotea.
- AENDun animalia ereduarekin edo gizakiekin osatutako lagina erabiltzea.
- Hesteetako mikrobiotaren eraldaketan oinarritutako interbentzioren bat aplikatzea (probiotikoak edo HMT, nagusiki).
- Oxitozina mailak eta/edo portaera soziala neurtzea.

Bestalde, baztertze-irizpide gisa hauek erabili ziren:

- Lana ingelesa, euskara edo gaztelera ez den hizkuntza batean idatzita egotea.
- Berrikuspen teorikoa izatea.
- Testua osorik irakurtzeko sarbiderik ez izatea.
- Ez erabiltzea mikrobiotaren eraldaketan oinarritutako interbentzioren bat.
- Ez izatea AENdun lagina.
- Oxitozina eta/edo portaera soziala ez neurtzea.

2.4. Datuen erauzketa

Hautatutako lanen informazio esanguratsuena aurrez diseinatutako taula baten bidez bildu zen. Taula horretan honako datuak jaso ziren: egilea eta urtea, ikerketa egin den herrialdea, ikerketaren diseinua, esku-hartze mota (probiotikoak edo HMT) eta honen iraupena, aztertutako intereseko aldagaien neurketa (oxitozina eta portaera soziala), lagina (animaliak / gizakiak), autismo eredu mota eta emaitzak.

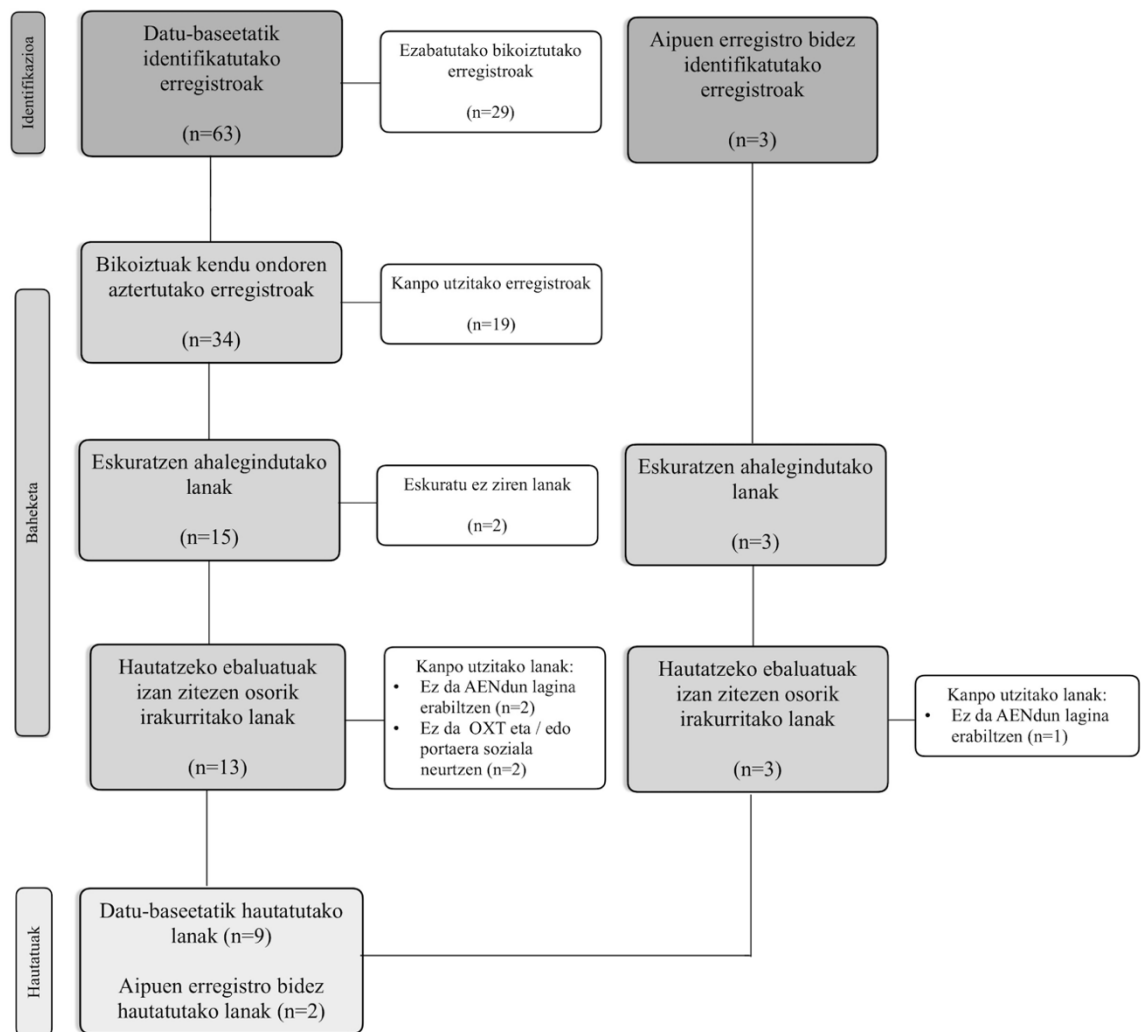
3. EMAITZAK

3.1. Hautaketa prozesuaren emaitzak

Datu baseetako bilaketaren bidez 63 erregistro identifikatu ziren eta aipuen bidezko bilaketa bidez beste 3 erregistro gehigarri. Hasieran, Rayyan aplikazioa erabiliz datu baseetatik eratorritako bikoiztutako 29 erregistro ezabatu ziren.

Behin bikoiztuak ezabatuta, datu baseetako bilaketetatik eratorritako 34 artikuluren izenburu eta laburpenak aztertu ziren eta haietatik 13 lan hautatu ziren testu osoaren irakurketa egiteko. Hori horrela, aipatu berri diren 13 artikuluko horiek eta aipuen erregistro bidez identifikatutako 3 artikulukoak irakurri ziren osorik.

Guztira 16 artikuluko oso irakurri baziren ere, haietatik 5 baztertu egin ziren, AENdun lagin espezifikorik ez erabiltzeagatik edo OXT eta/edo portaera soziala ez neurtzeagatik. Prozesu honen ondorioz datu baseetatik jasotako 9 lan eta aipuen erregistro bidez identifikatutako 2 lan hautatu ziren, guztira 11 lan sartu zirelarik berrikuspen sistematiko honetan. 1. irudian ikus daiteke prozesu osoaren laburpena, PRISMA fluxu-diagraman.



1. **Irudia.** PRISMA 2020 artikuluen aukeraketarako fluxu-diagrama, Page eta beste (2021), egokitua.

3.2. Aztertutako lanen ezaugarriak

Aipatu bezala berrikuspen sistematiko honetan 11 artikulua zientifiko aztertu dira guztira. Hala ere, Mazzone eta lankideek [51] argitaratutako lanean bi ikerketa independente aurkezten dira (bat animaliekin eta bestea gizakiekin eginak eta horrela adierazi da taulan ere) eta ondorioz aztertu diren ikerketen kopuru osoa 12koa da. 2. [eranskinean](#) aurkitu daiteke berrikuspen sistematikoa egiteko erabilitako lanen laburpena jasotzen duen taula osoa.

Lan guztiak 2016 eta 2024 urteen artean argitaratutakoak dira eta animalia zein gizakiekin egindako ikerketak dira. Berrikuspen honetan animaliekin egindako 8 ikerketa eta gizakiekin egindako 4 bildu dira.

Animaliekin egindako lan guztiak animalia ikerketa esperimentalak dira. Haietatik 6 lanetan saguekin osatutako laginak erabili dira eta 2tan arratoiak izan dira animalia esperimentalak. Ikerketa hauetan lagin anitzak erabili dira, batez ere zenbakiari dagokionean; 9-96 animalia arteko laginak aurki daitezke. Orokorrean, OXT mailak neurtzeko 268 animalia inguru erabili dira, haietatik 109 izanik AEN izan eta tratamendua jaso dutenak. Portaera soziala aztertzeko, berriz, 350 animalia inguru erabili dira, haietatik 130ek AEN izanda tratamendua jaso dutelarik. Orokorrean azterketa guztietarako arrak erabili dira, 8tik 6 artikulutan arrak soilik erabili dira OXT mailak neurtzeko eta 8tik 7 lanetan sintoma sozialak aztertzeko.

Autismo eredu motari dagokionez, eredu genetikoak, ingurunearen eraginpeko ereduak (amaren gantz askoko dietaren edo azido propioniko edo balproiko bidez eragindakoak) zein eredu idiopatikoak (jatorri ezezagunekoak) erabili dira.

Garrantzitsua da azpimarratzea animalia-eredu horiek AENren mekanismo biologiko eta portaerazko jakin batzuk aztertzeko tresna baliagarriak diren arren, ez dutela giza AEN fenotipoa osotasunean erreproduzitzen. Izan ere, AENren etiologia oraindik guztiz argitu gabe dagoen nahasmendu heterogeneoa da, eta egun erabilgarri dauden animalia-eredu guztiek haren alderdi partzialak baino ez dituzte islatzen. Horregatik, eredu genetikoek, ingurumenekoek edo idiopatikoek itxura-baliozkotasun (*face validity*), konstrukt-baliozkotasun (*construct validity*) eta baliozkotasun iragarle (*predictive validity*) desberdinak dituzte, eta horien emaitzak kontu handiz interpretatu behar dira gizakietara estrapolatzerakoan [52].

Portaera soziala neurtzeko, berriz, 3-ganberako proba soziala, elkarrekiko interakzio sozialaren testa zein emakumeen gernu-usaintze testa erabili dira. Batetik, 3-ganberako proba sozialaren bidez animalien gizartekoitasuna eta gizarte-berritasunerako lehentasuna aztertu dira. Gizartekoitasuna hutsik dagoen edo objektu bat dagoen ganberan eta beste animalia bat dagoen ganberan emandako denbora alderatuz neurtzen da. Gizarte-berritasunerako lehentasuna, berriz, animalia berriarekin eta aurretik ezagututako animaliarekin igarotako denbora alderatuz. Bestetik, elkarrekiko interakzio sozialaren testaren bidez interakzioen iraupen eta maiztasuna eta usaintzea edo jarraitzea bezalako portaera sozialak neurtzen dira. Azkenik, emakumeen gernu-usaintze testaren bidez gizarte-keinuak ezagutzeko gaitasuna aztertzen da. Emakumeen gernu-usaintze testa Sen eta lankideen [53] lanean bakarrik erabili da.

Ikerketa hauetan erabilitako portaera sozialaren neurriak, hala nola gizartekoitasuna, gizarte-berritasunerako lehentasuna edo elkarrekintza sozialen iraupena eta maiztasuna, giza portaera sozialaren osagai batzuekin erlazionatu daitezkeen arren, ez dira guztiz baliokideak gizakietan ebaluatzen diren komunikazio sozialaren, kognizio sozialaren edo egokitzapen sozialaren neurriekin. Ondorioz, animalietan behatutako hobekuntzak batez ere portaera sozialaren oinarri neurobiologikoen inguruko informazio gisa interpretatu behar dira. Nahiz eta erabilitako probek giza portaera sozialaren zenbait alderdirekin antzekotasun funtzionalak izan ditzaketen, portaera-neurri horien eta gizakietan ebaluatzen diren sintoma sozialen arteko baliokidetasuna ez da erabatekoa. Hori dela eta, animalietan lortutako emaitzak ezin dira zuzenean emaitza kliniko gisa interpretatu, baizik eta gizakietan kontrastatu beharreko aurkikuntza translazional gisa [3,52].

Animaliekin egindako ikerketetan orokorrean probiotikoak erabili dira esku-hartze gisa; baina Abuaish eta lankideek [54] argitaratutako artikuluan arratoi osasuntsuetatik eratorritako hesteetako mikrobiota transplantea (HMT) ere erabili da. Probiotikoei dagokionez, sei espezieetako 8 andui desberdin erabili dira: bi andui *Limosilactobacillus reuteri*¹ espeziekoak izan dira (MM4-1A eta ATCC PTA 6475), beste bi *Lactobacillus acidophilus* espeziekoak (La28 eta JCM 1132) eta gainerakoak *Bifidobacterium* (BB12), *Lactobacillus helveticus* (CCFM1076), *Blautia stercoris* (MRx0006) eta *Lactiplantibacillus plantarum* (PS128) espezieetakoak. Esku-hartzeen iraupenari dagokionez, hau oso aldakorra da ikerketa batetik bestera, baina orokorrean 3-11 aste bitartekoa da.

Ikerketa horietan oxitozina neurtzeko teknika ezberdinak erabili dira (inmunokolorazioa, PCR kuantitatiboa hipotalamoko zeluletan, ELISA bidezko hipotalamoko OXT neurketa edo iman-partikula magnetikoen bidezko multiplex saiakuntza-sistema), oxitozinaren RNA mailak, hartzaile kopurua edo hormona kontzentrazioa neurtuz.

Gizakiekin egindako ikerketei dagokionez, berriz, hauek ausazko ikerketa kontrolatuak (RCT-ingelesezko Randomized Controlled Trial) dira orokorrean. Guztira 3-27 urte bitarteko 93 haur, nerabe eta heldu erabili dira 4 ikerketetan. Kasu honetan ere orokorrean ikerketarako erabilitako mutilen proportzioa handiagoa da neskena baino (76♂/17♀). Guztira gizakiekin egindako 4 ikerketa aztertu badira ere, haietako bat, Sherman eta lankideek [55] egindakoa, Q. Kong eta lankideen [56] lanaren osagarria da, post-hoc analisia. Hori dela eta, lagina osatzen duten 93 horietatik 35ek bi ikerketatan parte

¹ 2020. urtetik *Lactobacillus reuteri* deitu beharrean *Limosilactobacillus reuteri* deitzen hasi zaio.

hartu dute. Lagina osatzeko AEN diagnostikoa duten banakoak erabili dira, orokorrean DSM-5, ADOS-2 edo / eta ADIR-2 irizpideen bidez frogatu da nahasmenduaren presentzia.

Gizakiekin egindako ikerketa guztietan probiotikoak erabili dira. Gainera, X. J. Kong eta lankideek [44] probiotiko bidezko esku-hartzea sudurretik emandako oxitozina esku-hartzearekin konbinatu dute. Esku-hartzerako gizakiekin egindako lanetan *Lactiplantibacillus plantarum* espezieko andui bat (PS128), SB-121 farmakoa (*Limosilactobacillus reuteri* MM4-1A + Sephadex + maltosa) eta *Limosilactobacillus reuteri* espezieko bi anduien nahasketa (ATCC PTA 6475 + DSM 17938) erabili dira. Aipatutako probiotikoen administrazio-denbora 8-28 aste bitartekoa da.

Kasu hauetan, oxitozina mailak neurtzeko odol analisiak erabili dira, odoleko OXT mailak neurtuz. Portaera soziala aztertzeko, berriz, ABC (*Aberrant Behaviour Checklist*), ABAS-2 testeko gizarte-egokitzapeneko puntuazio orokorra, SRS (*Social Responsiveness Scale*), Vineland-3 (*Vineland Adaptive Behavior Scales*) edo begien jarraipen testak erabili dira.

3.3. Aurkitutako emaitza nagusiak

Berrikuspen honetan bildutako 12 ikerketetan hesteetako mikrobiotan oinarritutako interbentzioek AEN duten pertsona eta animalien oxitozina-mailetan eta sintoma sozialetan duten eragina aztertu da.

3.3.1. Oxitozina mailei lotutako emaitzak

Oxitozinari dagokionez, AENDun saguekin (eredu genetikoko, ingurumenaren eraginpeko ereduko zein eredu idiopatikoko saguak) egindako ikerketetan, 3-4 asteko *L. reuteri* MM4-1A probiotikoaren erabilerarekin sagu arretan oxitozina mailek gora egin dutela ikusi da. Zehazki, bi lanetan sagu arren NPBan oxitozinaren immunoerreaktibilitatea handitzen dela [48,57] erakutsi dute emaitzek, eta beste batean hipotalamoko oxitozinaren genearen adierazpena igo egiten dela [58]; AEN gabeko saguetan ikusitako mailak berdinduz. Gainera, eragin hori plazeboen bidez lortzen ez dela ikusi da [48,58].

Hala ere, Tabouy eta lankideek [58] egindako lanaren arabera, probiotikoaren erabilerarekin oxitozina mailetan ikusitako igoera hori ezin da orokortu sagu emeetara, haien kasuan probiotikoaren administrazioak hipotalamoan oxitozinaren gene adierazpena murrizten baitu.

Andui hori alde batera utzita, beste probiotiko batek ere oxitozina mailak hobetzen dituela aurkitu da, kasu honetan azido balproiko esposizio bidezko AEN ereduko animalietan. Horrela, Q. Kong eta lankideek [56] argitaratutako lanean hipotalamoko oxitozina sintesi areagotua aurkitu da 8 astez *L.*

helveticus probiotikoa jasotako arratoi arretan. Dena den, lan honetan bertan, ikusi da *L. acidophilus* espezieko probiotikoen 8 asteko administrazioak oxitozinaren sintesian aldaketarik eragiten ez dutela.

Orain arte aipatutakoez gain, *Bifidobacterium* bidezko interbentzioak ere oxitozina mailetan positiboki eragiten duela ikusi da. Zehazki, aipatu berri den probiotikoa 3 astez (22 egunez) administratzean, oxitozina-mailen igoera ikusi da. Hobekuntza hori, konkretuki, azido propioniko bidez induzitutako AEN ereduko 7 arratoi arretan aurkitu da eta ez da antzeko efekturik ikusi AENdun eta tratamendurik jaso ez duten arratoietan. Gainera, lan horretan ikusi da probiotikoek eragindako igoerak autismo-rik gabeko arratoien Oxitozina mailak gaitzen dituela; hau da, tratamenduak AENrik ez duten arratoienak baino oxitozina maila handiagoak lortzen dituela [54].

Ildo beretik, efektu berdina nabaritu da AEN eredu genetikodun 12 saguri *Blautia stercoris* espezieko anduia administratzean ere. Izan ere, Sen eta lankideek [53], 11 astez aipatutako probiotikoa administratuz, hipotalamoko oxitozina gene adierazpena eta hipotalamoko oxitozina hartzaile mailak igotzen direla frogatu dute. Gainera, efektu hau ez da ikusten plazeboa jaso duten AENdun saguen taldean. Bestetik, Chen eta lankideen [41] ikerketan *L. plantarum* probiotikoa 4 astez administratzeak saguen NPBan oxitozinaren immunoerreaktibilitatea handitzen duela ondorioztatu da, sagu ar eta emeean, AEN gabeko kontrol taldearen mailetara iristeraino.

Mazzone eta lankideen [51] AEN eredu idiopatikodun saguekin egindako ikerketa esperimentalean, berriz, ez dira oxitozina mailak neurtu. *L. reuteri* ATCC PTA 6475 probiotikoa eman ondoren. Izan ere, lan horretan aintzat eman da probiotikoak oxitozina mailak igoko dituela, aurreko ikerketetan hala ikusi izan delako.

Azkenik, interbentzio gisa probiotikoak erabili ordez HMT erabili den kasu bakarrean, azido propioniko bidez induzitutako AEN ereduko 7 arratoi arrei arratoi osasuntsuetatik eratorritako hesteetako mikrobiota transplantatu zaie. Kasu honetan, interbentzioaren ondoren, oxitozina mailen hobekuntza estatistikoki esanguratsurik ez da aurkitu [54].

Gizakiekin egindako lanei dagokionez, berriz, animaliekin ikusitakoaren kontrako emaitzak aurkitu dira. Batetik, X. J. Kong eta lankideek [44] egindako ausazko ikerketa kontrolatuan *L. plantarum* probiotikoak, zein probiotiko honen eta sudurretik emandako oxitozinaren konbinazioak, odoleko oxitozina mailen igoerarik eragiten ez duela ikusi da. Izan ere, tratamendua jasotako 18 AEN klinikodun haur eta nerabeek plazeboa jaso zutenen oxitozina maila berak erakutsi zituzten, behin tratamenduak iraun zuen 28 asteak pasata ere. Lan honen osagarri gisa Sherman eta lankideek [55] egindako post-hoc

analisian ikusi da hasierako AEN larritasunaren eta tratamendu ondorengo odoleko oxitozina mailen igoeraren artean korrelazio positibo bat dagoela. Horrela, probiotikoak oxitozina mailetan orokorrean esanguratsuki eragin ez badu ere, hasieran neuroinflamazio handia (GFAP proteinaren presentziaren bidez neurtua) eta AEN sintoma larriak (CGI-S testaren bidez neurtua) zituzten banakoetan bai eragin duela oxitozina mailen igoera nabarmena.

Ildo beretik, Schmitt eta lankideek [59] egindako lanean SB-121 farmakoaren (*L. reuteri* MM4-1A + Sephadex + maltosa) 8 asteko aplikazioak (4 asteko bi txandatan) AENdun gizon nerabe eta helduetan tratamendu aurreko odoleko oxitozina mailak igo ditzakeela ikusi da, baina emaitzek erakutsi dute igoera hori ez dela estatistikoki esanguratsua.

Animalien kasuan bezala, gizakiekin egindako lanean ere Mazzone eta lankideen [51] ausazko ikerketa kontrolatuan ez dira *L. reuteri*ren bi anduien nahasketa eman ondoren oxitozina mailak neurtu. Izan ere, lan horretan aintzat eman da probiotikoak oxitozina mailak igoko dituela, aurreko animalia ikerketetan hala ikusi izan delako.

3.3.2. Sintoma sozialei lotutako emaitzak

Portaera sozialaren inguruan, AENdun saguekin (eredu genetikoko, ingurumenaren eraginpeko ereduko zein eredu idiopatikoko saguekin) egindako ikerketetan, *L. reuteri* MM4-1A probiotikoa 3-4 astez erabili ondoren. 3 ganberako proban sagu arren gizartekoitasuna eta gizarte berritasunerako lehentasuna hobetzen direla ikusi da, bai eta elkarrekiko interakzio sozialen testean interakzioetan emandako denbora handitzen dela [48,57]. Gainera, lan horietan ikusi da AEN gabeko ereduaren portaera soziala berdintzen duela tratamenduak. Tabouy eta lankideek [58] egindako ikerketan, berriz, tratamenduaren ondoren 3 ganberako proban hutsik dagoen ganberan igarotako denbora murrizten dela ikusi da, plazeboa hartutako taldean nabaritu ez dena.

Hala ere, oxitozinarekin gertatu bezala, probiotikoa sagu emeetan erabiltzean ez dira emaitza hauek aurkitu. Kasu honetan, emeek, tratamenduaren aurretik eta ondoren portaera sozial bera erakutsi dute; bi egoeretan ere tratamendurik jasotzen ez duten AENdun arrek baino denbora gutxiago igaroz ganbera hutsean. Horrela emeen kasuan, tratamendua jaso gabe ere gizarte interakzioetako defizitak ez dira hain larriak eta, beraz, ez da aldaketa handirik nabari interbentzio aurretik eta ondoren [58].

MM4-1A anduiak gain beste probiotiko batzuek ere aldagai hauetan emaitza positiboak lortzen dituztela ikusi da. Esaterako, azido balproiko esposizio bidezko AEN ereduko animalietan egindako Q. Kong eta

lankideen [56] lanean 8 astez *L. Helveticus* espezieko probiotikoa edo *L. acidophilus* espezieko anduietako bat jasotzean gizartekoitasuna eta gizarte berritasunerako lehentasuna hobetzen direla ikusi da, arratoi arretan. Lan honetan erabilitako 3 anduiek plazeboak baino eranginkortasun handiagoa erakutsi badute ere, *L. helveticus* da hobekuntza nabarmenena eragin duen probiotikoa.

Ildo beretik, Chen eta lankideen [41] ikerketan ondorioztatu da *L. plantarum* probiotikoa 4 astez administratzean, azido balproiko esposizio bidezko AEN ereduko saguen gizartekoitasuna eta gizarte berritasunerako lehentasuna hobetzen direla eta interakzio sozialetan emandako denbora areagotzen dela, AEN gabeko saguen portaerak berdinduz.

Bifidobacterium probiotikoa 3 astez (22 egunez) arratoi arrei administratzean ere aipatutako sintoma sozialen hobekuntza aurkitu da. Azido propioniko bidez induzitutako AEN ereduko arratoi horien gizarte-elkarrekintzen iraupen eta maiztasuna areagotu egiten direla ikusi da, AENrik gabeko arratoien iraupen eta maiztasuna berdinduz. Kasu honetan ere ez da antzeko efekturik ikusi AENdun eta tratamendurik jaso ez duten arratoietan [54].

Idea berdinarekin jarraituz, AEN eredu genetikodun sagu arrei 11 astez *Blautia stercoris* probiotikoa administratzean ere hobekuntzak ikusi dira portaera sozialean. Izan ere, 11 astez aipatutako probiotikoa administratuz frogatu da, gizartekoitasun eta gizarte berritasunerako lehentasun portaerak hobetzen direla eta emakumeen gernu-usaintze testean emakumeen gernuarekiko lehentasuna berreskuratzen dela [53]. Gainera, efektu hau ez da ikusten plazeboa jaso duen AENdun saguen taldean.

Aipatutakoez gain, Mazzone eta lankideen [51] AEN eredu idiopatikodun saguekin egindako ikerketa espermentalean ere, *L. reuteri* ATCC PTA 6475 probiotikoak gizartekoitasun eta gizarte berritasunerako lehentasun portaerak hobetzen dituela aurkitu da.

Amaitzeko, HMT erabili den kasuan interbentzioak hobekuntza estatistikoki esanguratsurik eragiten ez duela ikusi da. Hala ere, datuek HMT jasotako animalietan plazeboa jasotako animalietan baino gizarte elkarrekintzen iraupen eta maiztasun handiagoak aurkitu direla diote, ezberdintasuna estatistikoki ez esanguratsua bada ere [54].

Gizakiekin egindako lanei dagokionez, berriz, emaitza kontrajarriak aurkitu dira. Batetik, X. J. Kong eta lankideek [44] egindako ikerketan *L. plantarum* probiotikoak eta sudurretik emandako oxitozinaren konbinazioak, (16 astez probiotikoa eta ondorengo 12 astez konbinazioa jasota), ez dutela desberdintasun esanguratsurik eragiten haur eta nerabeen ABC eta SRS testen puntuazioetan (orokorrak

zein azpieskaletakoak), plazebo taldeko partaideen puntuazioekin alderatuta. Egia da, konbinazio terapia jasotzean ABC testeko puntuazio orokorrean hobekuntzaren bat ikusi dela, probiotikoa soilik jasotzean baino nabariagoa dena; baina, hala ere, hobekuntza ez da nahikoa esanguratsua izateko.

Honi lotuta, Sherman eta lankideek [55] egindako post-hoc azterketan ikusi da probiotiko horrek portaera sozialean eragin dezakeen aldaketa tratamendu aurreko biomarkatzaile immunologikoen arabera dela. Hau da, ikusi dute tratamendu aurretik zenbait biomarkatzaile immunologikoren maila konkretuak zituzten banakoetan hobekuntza ikusi dela.

Gizakiekin lortutako emaitzekin jarraituz, Schmitt eta lankideek [59] egindako lanean aditzera eman da SB-121 farmakoaren 8 asteko administrazioak Vineland-3 eskalako puntuazioetan eta begien jarraipen bidez neurtutako gizarte lehenetsun mailetan hobekuntzak dakartzala. Kontrara, lan horretan bertan ABC testeko azpieskaletan ez da hobekuntzarik aurkitu AEN dun mutil eta gizonetan.

Azkenik, gizakiekin egindako lanean Mazzone eta lankideen [51] ausazko ikerketa kontrolatua *L. reuteri*ren bi anduien nahasketak, 6 hilabeteko administrazioaren ondoren, SRS testeko puntuazioa orokorrean eta ABAS-2 testeko gizarte egokitzapeneko puntuazio konposatuan hobekuntzak eragiten dituela ikusi da, tratamendua jasotako 19 mutil eta 2 nesketan.

4. EZTABAIDA

Aztertu diren emaitzak kontuan hartuta, berrikuspen sistematiko honetan mikrobiota oinarritutako probiotiko bidezko interbentzioek AEN animalia eredu maskulinoetan oxitoxina mailak eta portaera soziala hobetu ditzaketela ikusi da [41,48,51,53,54,56–58]. HMT erabiltzean, berriz, ez da hobekuntzarik ikusi [54].

Gainera, lan horietako batzuetan sintoma sozialean emandako hobekuntza oxitoxinaren menpekoa izan daitekeela ikusi da, hormona honek portaera sozialarekin duen lotura nabarmenduz beste behin ere. Esaterako, Sgritta eta lankideen [48] lanean ikusi da *L. reuteri* MM4-1A probiotikoak portaera sozialean hobekuntzan duen eraginkortasuna galdu egiten dela area tegmental bentranean oxitoxina hartailerik ez duten saguetan. Efektu berdina erregistratu da Chen eta lankideek [41] argitaratutako lanean ere, kasu honetan *L. plantarum* probiotikoak ez du sintoma sozialean hobekuntzarik eragin NPBko oxitoxina hartzaileak blokeatzean.

Horrez gain, Sgritta eta lankideen [48] lanak adierazten du probiotikoek oxitoxina mailetan duten eragina nerbio bagoaren menpekoa izan daitekeela. Izan ere, lan horretan, nerbio bagoa kentzean

probiotikoak oxitozina mailak igotzeko eta portaera soziala hobetzeko duen gaitasuna galtzen duela ikusi da

Aipatu berri ditugun aurkikuntzek iradokitzen dute zenbait probiotikok mikrobiota-heste-garun ardatzaren bidez oxitozina-sisteman eragin dezaketela eta horrek sintoma sozial batzuen hobekuntzan lagun dezaketela. Hala ere, emaitza horiek ez dute frogatzen oxitozina denik portaera sozialaren mekanismo eragile bakarra. Aitzitik, litekeena da oxitozinak estimulu sozialen nabarmentasuna edo gizarte-sariaren balioa modulatzeari, baina efektu horien ondorio klinikoak pertsona bakoitzaren arreta, ikaskuntza sozial, funtzio exekutibo edo mentalizazio gaitasunen egoeraren arabera izatea. Horregatik, emaitzak AENren ikuspegi biopsikosozial zabalago baten barruan interpretatu behar dira [3,40,60].

Animaliekin egindako ikerketen emaitzek probiotikoak oxitozina exogenoaren ordezkari egokiak izan daitezkeela erakutsi badute ere, gizakiekin egindako ikerketetan emaitza kontrajarriak aurkitu dira. Oxitozina mailari dagokionez, gizakietan ez da probiotikoek odoleko oxitozina mailak igotzen dutela frogatu [44,55,59]. Sintoma sozialei dagokionez, berriz, denetik ikusi da. Batetik, X. J. Kong eta lankideek [44] eta Sherman eta lankideek [55] ez dute hobekuntzarik ikusi sintoma horietan. Bestetik, Schmitt eta lankideek [59] aztertutako puntuazio batzuetan soilik hauteman dituzte hobekuntzak. Eta azkenik, Mazzone eta lankideek [51] sintomen hobekuntza orokorra aurkitu dute.

Hala ere, mikrobiota oinarritutako esku-hartzeen balio terapeutikoa ez dago soilik sintoma sozialetan edo oxitozina-sisteman aldaketak eragiteko duten gaitasunean, aldaketa horien iraunkortasunean ere baizik. Gaur egun dagoen ebidentziak erakusten du probiotiko gehienen kolonizazioa behin-behinekoa dela eta administrazioa eten ondoren ostalariaren jatorrizko mikrobiota kolonizazioari aurre egin diezaiokeela [61,62]. Aldiz, hesteetako mikrobiota transplanteak (HMT) aldaketa iraunkorrak eragiteko gaitasuna izan dezake; izan ere, AENdun haurrekin egindako ikerketa batean mikrobiotaren osaerako aldaketak eta hobekuntza kliniko batzuk bi urtez mantendu ziren esku-hartzea amaitu ondoren [63]. Dena den, efektu horien mantentzea dietaren, ostalariaren hasierako mikrobiotaren eta erabilitako anduiaren ezaugarrien arabera izan daiteke [62,64,65]. Horregatik, gaur egun oraindik ez dago argi mikrobiota oinarritutako esku-hartzeek oxitozinan eta portaera sozialean eragindako aldaketak zenbateraino mantentzen diren denboran zehar, eta hori etorkizuneko ikerketen galdera nagusietako bat da. Horrenbestez, kolonizazio egonkorra lortzen ez den egoeretan, baliteke administrazio jarraitua beharrezkoa izatea efektu biologiko eta klinikoei eusteko.

Animalietan emaitza egonkor eta itxaropentsuak aurkitu badira, zergatik gizakietan ez da eragin hau ikusi edo batzuetan baino ez da eman? Gizaki eta animalien artean emaitzetan ikusitako ezberdintasuna neurgailuen ondorio izan liteke.

Batetik, oxitozina mailak animalietan eta gizakietan oso ezberdin neurtu dira. Gizakietan odolean neurtu da oxitozina eta animalietan, berriz, garunean bertan, hipotalamoan. MacLean eta lankideek [60] adierazi bezala, oxitozina odolean neurtzeak bere mugak ditu; izan ere, odoleko oxitozina erraz deskonposatzen da eta odoleko beste molekula batzuetara itsasten da, honek bere detekzioa oztopatzen duelarik. Gainera, odoleko mailek ez dute beti garunean gertatzen den errealitatea islatzen, oxitozina une ezberdinetan askatzen baita garunean eta odolean.

Beraz, gizakiekin egindako lanen emaitzekin ezin dugu esan probiotikoek garuneko oxitozina areagotzen duten edo ez. Ondorioz, ezin dugu baztertu, baina ezta baieztatu ere, probiotikoak ematean gizakien oxitozina mailek gora egiten dutenik, animaliekin bezala.

Bestetik, portaera sozialaren neurketari dagokionez, animalietan beti proba berdinak erabili dira, neurtutako aldagaien homogeneotasuna babestuz. Gizakietan, berriz, proba ezberdinak erabili dira, aldagai ezberdinak neurtuz, askotan gainera animalietan aztertu ez diren aldagaiak neurtu direlarik. Horrela, animaliekin egindako lanetan gizartekoitasuna, gizarte berritasunerako lehentasuna eta interakzio sozialen iraupen eta maiztasuna neurtu dira. Gizakietan, berriz, ABC testaren bidez suminkortasuna, gizarte-erretiratzea, portaera estereotipatua, hiperaktibitate/desobedientzia eta hizkera desegokia neurtu dira; SRS testarekin komunikazio soziala, motibazio soziala, besteen gogamen-egoeraren kontzientzia eta kognizio soziala; Vineland-3 probarekin sozializazioa, egunerokotasuneko trebetasunak eta komunikazioa, begien jarraipen probaren bidez gizarte lehentasuna aztertu da eta ABAS-2 testean gizarte egokitzapeneko puntuazioari erreparatu zaio.

Hori horrela, gizakietan aztertutako aldagaien aniztasun honek emaitzetan heterogeneotasuna eragin lezake. Gainera, gizakiekin eta animaliekin erabilitako probak ez dira guztiz baliokideak, eta baliteke animalietan ikusitako hobekuntzak gizakietan ikusi ez izanaren arrazoia izatea. Hala ere, ezin da ahaztu gizakia espezie konplexua dela, biologiari zein inguruneko faktoreei dagokionez, eta horrek ere emaitzetan ezberdintasunak egotea ekar lezake.

Neurgailuen heterogeneotasunaz gain, gizakiekin egindako ikerketetan erabilitako laginen adin tartek ere nahiko heterogeneoak dira eta baita erabilitako probiotikoak ere. Gainera, momentuz oso gutxi dira gizakiekin egindako lanak eta orokorrean erabilitako laginak ere ez dira oso handiak. Hori dela eta,

oraindik ezin dugu garbi esan ea hesteetako mikrobiotan oinarritutako probiotiko bidezko interbentzioek AENdun gizakien oxitozina mailak eta sintoma sozialak hobetzen dituztenik.

Etorkizunean, gizakietan neurgailuen heterogeneotasun horrek izan dezakeen eragina hurbiletik aztertzea eta lagin handiagoak erabiltzea litzateke egokiena. Horrela, garrantzitsua litzateke sintoma sozialak ondo zehaztea eta sintoma horiek aztertzeko neurgailu egokiak bilatzea. Gainera, animaliekin egindako ikerketetan eta gizakiekin egindakoetan proba baliokideak erabiltzea eta oxitozina neurtzeko antzerako neurgailuak erabiltzea garrantzitsua izango da espezie artean emaitzetan koherentzia bilatu nahi badugu. Aipatutako hau egokiena izango balitz ere, metodologikoki muga ugari daude, gizakien oxitozina mailak garunean neurtzea adibidez.

Horrez gain, garrantzitsua litzateke ere, etorkizunera begira, Sherman eta lankideek [55] egindako post-hoc azterketan ikusitakoen zergatia aztertzea garrantzitsua izan daiteke. Izan ere, ikertzaile horien lanaren arabera badirudi tratamenduen eraginkortasuna hasierako ezaugarri biologiko eta klinikoen menpe egon daitekeela (neuroinflamazioa, biomarkatzaile immunologikoak edo AENren sintoma klinikoak) eta horrek gizakietan tratamenduak pertsonalizatu beharraren ideia indartu lezake.

Berrikuspen honen mugei dagokionez, metodologia aldetik badira aipatzeko zenbait alderdi. Batetik, nabarmentzekoa da artikuluen hautaketa prozesua zein datuen erauzketa pertsona bakar batek burutu duela. Prozesu hori kontu handiz egin bada ere, ez da PRISMA 2020 jarraibideek gomendatzen duten bigarren ikertzaile baten iritzia jaso [49], eta ezin dugu baztertu horrek prozesuan subjektibotasuna sartzea eragin duenik. Bestetik, ez da arrisku metodologikoen ebaluaziorik egin (*Risk of bias assesment*), aukeratutako artikuluen kalitatearen azterketa egitea eragotzi duena.

Mugekin jarraituz, sexuaren gaia ezin dugu aipatu gabe utzi. Datuek diotenez, sexuaren araberrako diferentziak aurkitzen dira mikrobiota-heste-garun ardatzaren maila guztietan, sexu esteroideek eragindakoak gehienbat. Sexu esteroideek mikrobiotaren egituraren eragiten dute eta baita nerbio sistema enterikoan eta garunean ere [66]. Horrez gain, AENdun neskek mutilek baino oxitozina maila altuagoak aurkeztu dituztela ikusi da eta oxitozina mailak emeetan nagusi diren estradiol eta progesterona sexu esteroideek erregulatzen dituztela [67]. Hau jakinda, berrikuspen sistematikoan emaitzak sexuaren arabera bereiztea zen hasierako asmoa, baina bilaketa egiten hasi orduko ikusi zen animaliekin egindako ikerketa gehienak arretan soilik egiten zirela eta gizakietan neska oso gutxi aztertzen zirela.

Sarreraren aipatu bezala, AEN batez ere mutiletan diagnostikatu den nahasmendua da [4] eta horrek gizakietan ziurrenik laginak gehienbat mutilez osatuta egotea ekarri du. Baina, animaliekin egindako

ikerketetan emeak kanpo lagatzea egileek beraiek erabaki dute, esaterako ziklo estralak (gizakien ziklo menstrualaren parekoa saguetan) emaitzetan eragin ez zezan [41], eta horrek euren emaitzak sexu bietara orokortzea eragozten du. Gainera, sexuaren arabera banaketa egin den ikerketan, Tabouy eta lankideek [58] emeetan arretan gertatzen denaren aurkakoa ematen dela ikusi dute eta ezinbestekoa da beste probiotikoekin ere berdina gertatzen ote den ikustea. Horrela, etorkizuneko ikerketei begira, oso garrantzitsua izango da emeak ere laginaren parte izatea eta sexu-arabera desberdintasunek emaitzetan izan dezaketen eragina ekidin baino, hau nolakoa den argitzen saiatzea. Horretarako, ezinbestekoa izango da sexu-arabera desberdintasunak agerian utziko dituzten metodologiak erabiltzea emaitzen analisirako. Hau esanda, etorkizuneko ikerketen helburua sexu-biologikoak tratamenduen eraginkortasunean izan dezakeen eragina eta egon daitezkeen ezberdintasunak identifikatzea izan beharko luke, eta ezberdintasun horiek nondik datozen zehazten saiatzea, AENdun nesken zikloaren erregulazioa erregulatzeko aukera terapeutiko egokiak diseinatu ahal izateko.

Azkenik, kontuan hartu behar da lan honetan erabilitako sexuaren arabera sailkapena ikuspegi biologiko binario batean oinarritzen dela, aztertutako ikerketek ere hala egiten baitute. Hala ere, ikuspegi honek ez du genero-aniztasuna guztiz islatzen, ezta sexu-ezaugarrien heterogeneitatea ere. Etorkizuneko ikerketetan interesgarria litzateke genero-identitateak kontuan hartzea eta, neurri batean, sailkapenak sexu-esteroideen mailen edo profil hormonalen arabera egitea, fenomeno hauen konplexutasuna hobeto ulertu ahal izateko.

5. ONDORIOAK

Berrikuspen sistematiko honetan agerian geratu da mikrobiota oinarritutako interbentzioek, AENdun gizakien oxitoxina mailak hobetzeko eta sintoma sozialak arintzeko, potentzial terapeutikorik izan dezaketen oraindik ez dagoela garbi. Hala ere, animaliekin probiotikoen eraginkortasuna frogatu izan da eta horrek AENren tratamendurako bide berriak egon litezkeela iradokitzen du, gizakiekin ikertzen jarraitzeko oinarriak zehaztearekin batera.

Horrela, AENren sintoma multzo bakoitza egokien tratatzen duen probiotikoa bilatzen jarraitzea izango litzakete lehen urratsa eta ondoren sintoma anitz tratatzeko probiotiko konbinazio egokiak bilatzea; baita haien administrazio modu eta denbora erangikorrenak zehaztea ere, epe luzeko eraginak ikertzearekin batera. Urrats horietan garrantzitsua izango da sintoma bakoitza neurtzeko neurgailu egokiak zehaztea, lagin esanguratsuak erabili ahal izatea eta sexu-hormonek tratamenduen eraginkortasunean duen papera kontutan hartzea.

Mikrobiotan oinarritutako interbentzioen etorkizuna oraindik zalantzazkoa da; baina ezin dugu ahaztu psikoterapiak hobekuntza nabarmenak eragiten dituela AENren sintoma kognitibo zein jokabidezkoetan eta gizarte-harremanak mesedetzen dituela [61] eta, beraz, tratamendu biologikoen erabilera beti ulertu behar dela esku-hartze psikologiko egokien osagarri gisa, ez ordezkio gisa. AENren tratamenduan ikuspegi integral eta pertsonalizatu baten aldeko apustu egiten jarraitu behar da, interbentzio biologiko eta psikologikoak uztartuz nahasmenduarekin bizi direnen bizi-kalitatea hobetzeko.

6. BIBLIOGRAFIA

- [1] AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Ed.* American Psychiatric Association, Washington, DC, USA.
- [2] NAPOLITANO, A., SCHIAVI, S., LA ROSA, P., ROSSI-ESPAGNET, M. C., PETRILLO, S., BOTTINO, F., TAGLIENTE, E., LONGO, D., LUPI, E., CASULA, L., VALERI, G., PIEMONTE, F., TREZZA, V., VICARI, S. 2022. <<Sex Differences in Autism Spectrum Disorder: Diagnostic, Neurobiological, and Behavioral Features>>. *Frontiers in Psychiatry* ,**13**, DOI: 10.3389/fpsy.2022.889636.
- [3] XING, C., YU, X. 2025. <<Oxytocin and autism: Insights from clinical trials and animal models>>. *Current Opinion in Neurobiology* ,**92**, DOI: 10.1016/j.conb.2025.103015.
- [4] MIHAILOVICH, M., TOLINAČKI, M., SOKOVIĆ BAJIĆ, S., LESTAREVIC, S., PEJOVIC-MILOVANCEVIC, M., GOLIĆ, N. 2024. <<The Microbiome–Genetics Axis in Autism Spectrum Disorders: A Probiotic Perspective>>. *International Journal of Molecular Sciences* ,**25**, DOI: 10.3390/ijms252212407.
- [5] HULL, L., PETRIDES, K. V., MANDY, W. n.d. <<The Female Autism Phenotype and Camouflaging: a Narrative Review>>, DOI: 10.1007/s40489-020-00197-9/Published.
- [6] FUSAR-POLI, L., BRONDINO, N., POLITI, P., AGUGLIA, E. 2022. <<Missed diagnoses and misdiagnoses of adults with autism spectrum disorder>>. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* ,**272**, 187–198.
- [7] RENOBELL, V. 2023. <<La mejora de la sociabilidad y las habilidades sociales mediante el uso de la psicomotricidad relacional en menores con síntomas de autismo>>. *Revista de Psicoterapia* ,**34**, 33–46.
- [8] KORTENIEMI, J., KARLSSON, L., AATSINKI, A. 2023. <<Systematic review: Autism spectrum disorder and the gut microbiota>>. *Acta Psychiatrica Scandinavica* ,**148**, 242–254.
- [9] BRESNAHAN, M., HORNIG, M., SCHULTZ, A. F., GUNNES, N., HIRTZ, D., LIE, K. K., MAGNUS, P., REICHBORN-KJENNERUD, T., ROTH, C., SCHJØLBERG, S., STOLTENBERG, C., SURÉN, P., SUSSE, E., LIPKIN, W. I. 2015. <<Association of Maternal Report of Infant and Toddler Gastrointestinal Symptoms With Autism: Evidence From a Prospective Birth Cohort>>. *JAMA Psychiatry* ,**72**, 466–474.
- [10] DE ANGELIS, M., PICCOLO, M., VANNINI, L., SIRAGUSA, S., DE GIACOMO, A., SERRAZZANETTI, D. I., CRISTOFORI, F., GUERZONI, M. E., GOBBETTI, M., FRANCAVILLA, R. 2013. <<Fecal

- Microbiota and Metabolome of Children with Autism and Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified>>. *PLoS ONE* ,**8**, DOI: 10.1371/journal.pone.0076993.
- [11] ABUAISH, S., AL-OTAIBI, N. M., ABUJAMEL, T. S., ALZHRANI, S. A., ALOTAIBI, S. M., ALSHAWAKIR, Y. A., AABED, K., EL-ANSARY, A. 2021. <<Fecal transplant and bifidobacterium treatments modulate gut clostridium bacteria and rescue social impairment and hippocampal bdnf expression in a rodent model of autism>>. *Brain Sciences* ,**11**, DOI: 10.3390/brainsci11081038.
 - [12] BORREGO-RUIZ, A., BORREGO, J. J. 2024. <<Neurodevelopmental Disorders Associated with Gut Microbiome Dysbiosis in Children>>. *Children* ,**11**, DOI: 10.3390/children11070796.
 - [13] OSADCHIY, V., MARTIN, C. R., MAYER, E. A. 2019. <<The Gut–Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications>>. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* ,**17**, 322–332.
 - [14] LI, Q., HAN, Y., DY, A. B. C., HAGERMAN, R. J. 2017. <<The gut microbiota and autism spectrum disorders>>. *Frontiers in Cellular Neuroscience* ,**11**, DOI: 10.3389/fncel.2017.00120.
 - [15] ARGOU-CARDOZO, I., ZEIDÁN-CHULIÁ, F. 2018. <<Clostridium Bacteria and Autism Spectrum Conditions: A Systematic Review and Hypothetical Contribution of Environmental Glyphosate Levels>>. *Medical sciences (Basel, Switzerland)* ,**6**, DOI: 10.3390/medsci6020029.
 - [16] NASPOLINI, N. F., SCHÜROFF, P. A., FIGUEIREDO, M. J., SBARDELLOTTA, G. E., FERREIRA, F. R., FATORI, D., POLANCZYK, G. V., CAMPOS, A. C., TADDEI, C. R. 2024. <<The Gut Microbiome in the First One Thousand Days of Neurodevelopment: A Systematic Review from the Microbiome Perspective>>. *Microorganisms* ,**12**, DOI: 10.3390/microorganisms12030424.
 - [17] CELIS ALCALA, G., OCHOA MADRIGAL, M. G. 2023. <<Trastorno del espectro autista (TEA)>>. *Revista de la Facultad de Medicina* ,**65**, 7–20.
 - [18] DAWSON, G., WEBB, S. J., MCPARTLAND, J. 2005. <<Understanding the nature of face processing impairment in autism: Insights from behavioral and electrophysiological studies>>. *Developmental Neuropsychology* ,**27**, 403–424.
 - [19] HILL, E. L. 2004. <<Executive dysfunction in autism>>. *Trends in Cognitive Sciences* ,**8**, 26–32.
 - [20] BÖLTE, S. 2025. <<Social cognition in autism and ADHD>>. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* ,**169**, DOI: 10.1016/j.neubiorev.2025.106022.
 - [21] ILIODROMITI, Z., TRIANTAFYLLOU, A. R., TSAOUSI, M., POULIAKIS, A., PETROPOULOU, C., SOKOU, R., VOLAKI, P., BOUTSIKOU, T., IACOVIDOU, N. 2023. <<Gut Microbiome and Neurodevelopmental Disorders: A Link Yet to Be Disclosed>>. *Microorganisms* ,**11**, DOI: 10.3390/microorganisms11020487.
 - [22] RODRÍGUEZ, J. M., KIERA, M., CATHERINE, S., R. PAUL, R., OLIVIA I., K., NATHALIE, J., EKATERINA, A., KNUT, R., ARJAN, N., MARIA C., J., JULIAN R., M., AND COLLADO, M. C. 2015. <<The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life>>. *Microbial Ecology in Health and Disease* ,**26**, 26050.

- [23] HILL, C. J., LYNCH, D. B., MURPHY, K., ULASZEWSKA, M., JEFFERY, I. B., O'SHEA, C. A., WATKINS, C., DEMPSEY, E., MATTIVI, F., TUOHY, K., PAUL ROSS, R., ANTHONY RYAN, C., O' TOOLE, P. W., STANTON, C. 2017. <<Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort>>. *Microbiome* ,**5**, DOI: 10.1186/s40168-016-0213-y.
- [24] VAHER, K., BOGAERT, D., RICHARDSON, H., BOARDMAN, J. P. 2022. <<Microbiome-gut-brain axis in brain development, cognition and behavior during infancy and early childhood>>. *Developmental Review* ,**66**, DOI: 10.1016/j.dr.2022.101038.
- [25] SAMPSON, T. R., MAZMANIAN, S. K. 2015. <<Control of brain development, function, and behavior by the microbiome>>. *Cell Host and Microbe* ,**17**, 565–576.
- [26] SARKAR, A., YOO, J. Y., DUTRA, S. V. O., MORGAN, K. H., GROER, M. 2021. <<The association between early-life gut microbiota and long-term health and diseases>>. *Journal of Clinical Medicine* ,**10**, 1–24.
- [27] MEDRANO-LEÓN, E., PETIT DE MOLERO, N. DEL C., MARÍA PORTILLO-PÉREZ, R., MORALES-RINCÓN, G. A. n.d. <<Eje microbiota-intestino-cerebro y su relación con los trastornos del neurodesarrollo>>, DOI: 10.59542/CRANM.2024.
- [28] 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>>. *Biomedicine and Pharmacotherapy* ,**139**, DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111661.
- [29] O'RIORDAN, K. J., COLLINS, M. K., MOLONEY, G. M., KNOX, E. G., ABURTO, M. R., FÜLLING, C., MORLEY, S. J., CLARKE, G., SCHELLEKENS, H., CRYAN, J. F. 2022. <<Short chain fatty acids: Microbial metabolites for gut-brain axis signalling>>. *Molecular and Cellular Endocrinology* ,**546**, DOI: 10.1016/j.mce.2022.111572.
- [30] NAG, S., SAINI, A., HAZRA RICHISMITA, BORA, J. The Gut Microbiota in Health and Disease. 2023, pp. 153–167.
- [31] MARÇAL DA COSTA, P., GOMES NUNES, P. I., VIEIRA CIURLEO, G. C., LEONEL TAVARES JUNIOR, J. W., BRAGA NETO, P., BELAYEV, L., BARRETO ORIÁ, R. 2026. <<The Role of Extracellular Vesicles as Diagnostic Tools in Gut-Brain Axis Disorders>>. *Molecular Neurobiology* ,**63**, DOI: 10.1007/s12035-025-05645-3.
- [32] ZHAO, L., YE, Y., GU, L., JIAN, Z., STARY, C. M., XIONG, X. 2021. <<Extracellular vesicle-derived miRNA as a novel regulatory system for bi-directional communication in gut-brain-microbiota axis>>. *Journal of Translational Medicine* ,**19**, DOI: 10.1186/s12967-021-02861-y.
- [33] WANG, Y., WANG, Q. 2026. <<Gut microbiota-derived extracellular vesicles as autonomous regulators of host immunity and gut–organ axes: Cellular mechanisms of cross-kingdom communication in inflammatory, metabolic, and neurodegenerative diseases>>. *International Immunopharmacology* ,**185**, 116964.

- [34] CUESTA, C. M., GUERRI, C., UREÑA, J., PASCUAL, M. 2021. <<Role of microbiota-derived extracellular vesicles in gut-brain communication>>. *International Journal of Molecular Sciences* ,**22**, DOI: 10.3390/ijms22084235.
- [35] SOLEIMANPOUR, S., ABAVISANI, M., KHOSHROU, A., SAHEBKAR, A. 2024. <<Probiotics for autism spectrum disorder: An updated systematic review and meta-analysis of effects on symptoms>>. *Journal of Psychiatric Research* ,**179**, 92–104.
- [36] ZHANG, J., ZHU, G., WAN, L., LIANG, Y., LIU, X., YAN, H., ZHANG, B., YANG, G. 2023. <<Effect of fecal microbiota transplantation in children with autism spectrum disorder: A systematic review>>. *Psychiatry*.
- [37] THANGALEELA, S., SIVAMARUTHI, B. S., KESIKA, P., CHAIYASUT, C. 2022. <<Role of Probiotics and Diet in the Management of Neurological Diseases and Mood States: A Review>>. *Microorganisms* ,**10**, DOI: 10.3390/microorganisms10112268.
- [38] KHANNA, H. N., ROY, S., SHAIKH, A., BANDI, V. 2023. <<Emerging Role and Place of Probiotics in the Management of Pediatric Neurodevelopmental Disorders>>. *Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology* ,**12**, 102–108.
- [39] CUI, J., WANG, W., TANG, Y., FENG, S., LIU, H., HAO, Z. 2025. <<Application of psychobiotics in clinical treatment of mental disorders: Neurodevelopmental disorders, neurodegenerative diseases, depression and anxiety>>. *Interdisciplinary Medicine*, DOI: 10.1002/INMD.20240041.
- [40] RICCHIUTI, G., TUERLINCKX, E., TAILLIEU, A., PRINSEN, J., STEYAERT, J., BOETS, B., ALAERTS, K. 2025. <<Toward effective oxytocin interventions in autism: Overcoming challenges and harnessing opportunities>>. *Journal of Psychopharmacology*, DOI: 10.1177/02698811241309621.
- [41] CHEN, C. M., WU, C. C., KIM, Y., HSU, W. Y., TSAI, Y. C., CHIU, S. L. 2024. <<Enhancing social behavior in an autism spectrum disorder mouse model: investigating the underlying mechanisms of Lactiplantibacillus plantarum intervention>>. *Gut Microbes* ,**16**, DOI: 10.1080/19490976.2024.2359501.
- [42] LIN, P., ZHANG, Q., SUN, J., LI, Q., LI, D., ZHU, M., FU, X., ZHAO, L., WANG, M., LOU, X., CHEN, Q., LIANG, K., ZHU, Y., QU, C., LI, Z., MA, P., WANG, R., LIU, H., DONG, K., GUO, X., CHENG, X., SUN, Y., SUN, J. 2023. <<A comparison between children and adolescents with autism spectrum disorders and healthy controls in biomedical factors, trace elements, and microbiota biomarkers: a meta-analysis>>. *Frontiers in Psychiatry* ,**14**, DOI: 10.3389/fpsyt.2023.1318637.
- [43] PEÑAGARIKANO, O., LÁZARO, M. T., LU, X.-H., GORDON, A., DONG, H., LAM, H. A., PELES, E., MAIDMENT, N. T., MURPHY, N. P., YANG, X. W., GOLSHANI, P., GESCHWIND, D. H. n.d. *Exogenous and Evoked Oxytocin Restores Social Behavior in the Cntnap2 Mouse Model of Autism*.
- [44] KONG, X. J., LIU, J., LIU, K., KOH, M., SHERMAN, H., LIU, S., TIAN, R., SUKIJTHAMAPAN, P., WANG, J., FONG, M., XU, L., CLAIRMONT, C., JEONG, M. S., LI, A., LOPES, M., HAGAN, V., DUTTON, T., CHAN, S. T., LEE, H., KENDALL, A., KWONG, K., SONG, Y. 2021. <<Probiotic and oxytocin combination therapy in patients with autism spectrum disorder: A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot trial>>. *Nutrients* ,**13**, DOI: 10.3390/nu13051552.

- [45] ERDMAN, S. E., POUTAHIDIS, T. in: Cryan, J. F., Clarke, G. (Eds.), *International Review of Neurobiology*. Academic Press 2016, pp. 91–126.
- [46] JIANG, Y., TRAVAGLI, R. A. 2020. <<Hypothalamic–vagal oxytocinergic neurocircuitry modulates gastric emptying and motility following stress>>. *Journal of Physiology* ,**598**, 4941–4955.
- [47] STOCK, S., UVNÄS-MOBERG, K. 1988. <<Increased plasma levels of oxytocin in response to afferent electrical stimulation of the sciatic and vagal nerves and in response to touch and pinch in anaesthetized rats>>. *Acta Physiologica Scandinavica* ,**132**, 29–34.
- [48] SGRITTA, M., DOOLING, S. W., BUFFINGTON, S. A., MOMIN, E. N., FRANCIS, M. B., BRITTON, R. A., COSTA-MATTIOLI, M. 2019. <<Mechanisms Underlying Microbial-Mediated Changes in Social Behavior in Mouse Models of Autism Spectrum Disorder>>. *Neuron* ,**101**, 246-259.e6.
- [49] PAGE, M. J., MOHER, D., BOSSUYT, P. M., BOUTRON, I., HOFFMANN, T. C., MULROW, C. D., SHAMSEER, L., TETZLAFF, J. M., AKL, E. A., BRENNAN, S. E., CHOU, R., GLANVILLE, J., GRIMSHAW, J. M., HRÓBJARTSSON, A., LALU, M. M., LI, T., LODER, E. W., MAYO-WILSON, E., MCDONALD, S., MCGUINNESS, L. A., STEWART, L. A., THOMAS, J., TRICCO, A. C., WELCH, V. A., WHITING, P., MCKENZIE, J. E. 2021. <<PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews>>. *The BMJ* ,**372**, DOI: 10.1136/bmj.n160.
- [50] OUZZANI, M., HAMMADY, H., FEDOROWICZ, Z., ELMAGARMID, A. 2016. <<Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews>>. *Systematic Reviews* ,**5**, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.
- [51] MAZZONE, L., DOOLING, S. W., VOLPE, E., ULJAREVIĆ, M., WATERS, J. L., SABATINI, A., ARTURI, L., ABATE, R., RICCIONI, A., SIRACUSANO, M., PEREIRA, M., ENGSTRAND, L., CRISTOFORI, F., ADDUCE, D., FRANCAVILLA, R., COSTA-MATTIOLI, M., HARDAN, A. Y. 2024. <<Precision microbial intervention improves social behavior but not autism severity: A pilot double-blind randomized placebo-controlled trial>>. *Cell Host and Microbe* ,**32**, 106-116.e6.
- [52] SILVERMAN, J. L., YANG, M., LORD, C., CRAWLEY, J. N. 2010. <<Behavioural phenotyping assays for mouse models of autism>>. *Nature Reviews Neuroscience* ,**11**, 490–502.
- [53] SEN, P., SHERWIN, E., SANDHU, K., BASTIAANSEN, T. F. S., MOLONEY, G. M., GOLUBEVA, A., FITZGERALD, P., PAULA VENTURA DA SILVA, A., CHRUSCICKA-SMAGA, B., OLAVARRÍA-RAMÍREZ, L., DRUELLE, C., CAMPOS, D., JAYAPRAKASH, P., REA, K., JEFFERY, I. B., SAVIGNAC, H., CHETAL, S., MULDER, I., SCHELLEKENS, H., DINAN, T. G., CRYAN, J. F. 2022. <<The live biotherapeutic *Blautia stercoris* MRx0006 attenuates social deficits, repetitive behaviour, and anxiety-like behaviour in a mouse model relevant to autism>>. *Brain, Behavior, and Immunity* ,**106**, 115–126.
- [54] ABUAISH, S., AL-OTAIBI, N. M., AABED, K., ABUJAMEL, T. S., ALZAHIRANI, S. A., ALOTAIBI, S. M., BHAT, R. S., ARZOO, S., ALGAHTANI, N., MOUBAYED, N. M., EL-ANSARY, A. 2022. <<The Efficacy of Fecal Transplantation and Bifidobacterium Supplementation in Ameliorating Propionic Acid-Induced Behavioral and Biochemical Autistic Features in Juvenile Male Rats>>. *Journal of Molecular Neuroscience* ,**72**, 372–381.

- [55] SHERMAN, H. T., LIU, K., KWONG, K., CHAN, S. T., LI, A. C., KONG, X. J. 2022. <<Carbon monoxide (CO) correlates with symptom severity, autoimmunity, and responses to probiotics treatment in a cohort of children with autism spectrum disorder (ASD): a post-hoc analysis of a randomized controlled trial>>. *BMC Psychiatry* ,**22**, DOI: 10.1186/s12888-022-04151-3.
- [56] KONG, Q., WANG, B., TIAN, P., LI, X., ZHAO, J., ZHANG, H., CHEN, W., WANG, G. 2021. <<Daily intake of Lactobacillus alleviates autistic-like behaviors by ameliorating the 5-hydroxytryptamine metabolic disorder in VPA-treated rats during weaning and sexual maturation>>. *Food and Function* ,**12**, 2591–2604.
- [57] BUFFINGTON, S. A., DI PRISCO, G. V., AUCTIONG, T. A., AJAMI, N. J., PETROSINO, J. F., COSTA-MATTIOLI, M. 2016. <<Microbial Reconstitution Reverses Maternal Diet-Induced Social and Synaptic Deficits in Offspring>>. *Cell* ,**165**, 1762–1775.
- [58] TABOUY, L., GETSELTHER, D., ZIV, O., KARPUJ, M., TABOUY, T., LUKIC, I., MAAYOUF, R., WEBNER, N., BEN-AMRAM, H., NURIEL-OHAYON, M., KOREN, O., ELLIOTT, E. 2018. <<Dysbiosis of microbiome and probiotic treatment in a genetic model of autism spectrum disorders>>. *Brain, Behavior, and Immunity* ,**73**, 310–319.
- [59] SCHMITT, L. M., SMITH, E. G., PEDAPATI, E. V., HORN, P. S., WILL, M., LAMY, M., BARBER, L., TREBLEY, J., MEYER, K., HEIMAN, M., WEST, K. H. J., HUGHES, P., AHUJA, S., ERICKSON, C. A. 2023. <<Results of a phase Ib study of SB-121, an investigational probiotic formulation, a randomized controlled trial in participants with autism spectrum disorder>>. *Scientific Reports* ,**13**, DOI: 10.1038/s41598-023-30909-0.
- [60] MACLEAN, E. L., WILSON, S. R., MARTIN, W. L., DAVIS, J. M., NAZARLOO, H. P., CARTER, C. S. 2019. <<Challenges for measuring oxytocin: The blind men and the elephant?>>. *Psychoneuroendocrinology* ,**107**, 225–231.
- [61] GUEVARA VERDUGO, B. A., FREIRE PALACIOS, V. A. 2024. <<Efectividad de las intervenciones psicologicas en niños con Trastorno del Espectro Autismo>>. *Revista Cubana de Reumatologia: RCuR* ,**26 (1)**, 25.
- [62] ZMORA, N., ZILBERMAN-SCHAPIRA, G., SUEZ, J., MOR, U., DORI-BACHASH, M., BASHIARDES, S., KOTLER, E., ZUR, M., REGEV-LEHAVI, D., BRIK, R. B.-Z., FEDERICI, S., COHEN, Y., LINEVSKY, R., ROTHSCHILD, D., MOOR, A. E., BEN-MOSHE, S., HARMELIN, A., ITZKOVITZ, S., MAHARSHAK, N., SHIBOLET, O., SHAPIRO, H., PEVSNER-FISCHER, M., SHARON, I., HALPERN, Z., SEGAL, E., ELINAV, E. 2018. <<Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features>>. *Cell* ,**174**, 1388-1405.e21.
- [63] KANG, D.-W., ADAMS, J. B., COLEMAN, D. M., POLLARD, E. L., MALDONADO, J., McDONOUGH-MEANS, S., CAPORASO, J. G., KRAJMALNIK-BROWN, R. 2019. <<Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota>>. *Scientific Reports* ,**9**, 5821.
- [64] A. FRESE, S., W. HUTKINS, R., WALTER, J. 2012. <<Comparison of the Colonization Ability of Autochthonous and Allochthonous Strains of Lactobacilli in the Human Gastrointestinal Tract>>. *Advances in Microbiology* ,**02**, 399–409.

- [65] DAVID, L. A., MAURICE, C. F., CARMODY, R. N., GOOTENBERG, D. B., BUTTON, J. E., WOLFE, B. E., LING, A. V., DEVLIN, A. S., VARMA, Y., FISCHBACH, M. A., BIDDINGER, S. B., DUTTON, R. J., TURNBAUGH, P. J. 2014. <<Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome>>. *Nature* ,**505**, 559–563.
- [66] HOKANSON, K. C., HERNÁNDEZ, C., DEITZLER, G. E., GASTON, J. E., DAVID, M. M. 2024. <<Sex shapes gut–microbiota–brain communication and disease>>. *Trends in Microbiology* ,**32**, 151–161.
- [67] HUANG, M., LIU, K., WEI, Z., FENG, Z., CHEN, J., YANG, J., ZHONG, Q., WAN, G., KONG, X. J. 2021. <<Serum Oxytocin Level Correlates With Gut Microbiome Dysbiosis in Children With Autism Spectrum Disorder>>. *Frontiers in Neuroscience* ,**15**, DOI: 10.3389/fnins.2021.721884.

7. ERANSKINAK

7.1. Bilaketa-erregistro zehatza datu-baseka

PubMed

(autism[tiab] OR "autism spectrum disorder"[tiab] OR ASD[tiab] OR autistic[tiab]) AND (oxytocin[tiab] OR "oxytocin level"[tiab] OR "oxytocin levels"[tiab] OR OXT[tiab]) AND ("gut microbiota"[tiab] OR "gut microbiome"[tiab] OR "intestinal microbiota"[tiab] OR "intestinal microbiome"[tiab] OR "gut bacteria"[tiab]) AND ("microbiota therapy"[tiab] OR "gut microbiota based therapy"[tiab] OR "microbiota-based therapy"[tiab] OR probiotic*[tiab] OR "fecal microbiota transplant*"[tiab]) → 10 artikulua

Web of science

TS=(autism OR "autism spectrum disorder" OR ASD OR autistic)AND TS=(oxytocin OR "oxytocin level" OR "oxytocin levels" OR OXT) AND TS=("gut microbiota" OR "gut microbiome" OR "intestinal microbiota" OR "intestinal microbiome" OR "gut bacteria") AND TS=("microbiota therapy" OR "gut microbiota based therapy" OR "microbiota-based therapy" OR probiotic* OR "fecal microbiota transplant*") → 29 artikulua

APA PsycInfo

(autism OR "autism spectrum disorder" OR ASD OR autistic) AND (oxytocin OR "oxytocin-level" OR "oxytocin-levels" OR OXT) AND ("gut microbiota" OR "gut microbiome" OR "intestinal microbiota" OR "intestinal microbiome" OR "gut bacteria") AND ("microbiota therapy" OR "gut microbiota based therapy" OR "microbiota-based therapy" OR probiotic* OR "fecal microbiota transplant*") → 1 artikulua

Scopus

TITLE-ABS-KEY (("autism spectrum disorder" OR autism OR asd OR autistic) AND (oxytocin OR oxt OR "oxytocin level" OR "oxytocin levels") AND ("gut microbiota" OR "gut microbiome" OR "intestinal microbiota" OR "intestinal microbiome" OR "gut bacteria") AND ("microbiota therapy" OR "gut microbiota based therapy" OR "microbiota-based therapy" OR probiotic* OR "fecal microbiota transplant*")) → 23 artikulua

7.2. Hautatutako lanen laburpen taula

Egilea eta urtea	Herrialdea	Ikerketa diseinua	Esku-hartzea	Aztertutako intereseko aldagaien neurketa		Lagina	
			Mota eta iraupena	Oxitozina neurtzeko tresna	Portaera soziala neurtzeko tresna		
Animaliekin egindakoak							
Buffington eta beste, 2016	AEB	Animalia ikerketa esperimentalak	<i>Limosilactobacillus reuteri</i> MM4-1A 28 egun (4 aste)	Imunokolorazio a Hipotalamoko nukleo parabentrikularrean (NPB)	3-ganberako proba soziala eta Elkarrekiko interakzio sozialaren testa	Saguak: C57BL/6*** OXT neurtzeko (9♂): AEN + MM4-1A n=3 AEN + plazebo n=3 AEN gabe n=3 Portaera sozialean (49 ♂): AEN+MM4-1A n= 8 AEN+ plazeboa n= 11 AEN gabe +MM4-1A n= 10 AEN gabe + plazeboa n= 20	g e

1

*Harremanetan jartzeko/ Corresponding author: Maider Muñoz-Culla, Psikologia fakultatea EHU, Donostia-San Sebastian.  <https://orcid.org/0000-0003-3382-7242>, maider.munoz@ehu.eus

Nola aipatu / How to cite: Garate del Castillo, Naiara; Otaegui-Chivite, Ane; Gorostidi-Aicua, Miriam; Muñoz-Culla, Maider (2026). << Mikrobiotan oinarritutako esku-hartzeek autismoaren espektroko nahasmenduan duten eragina: oxitozina eta portaera sozialaren berrikuspen sistematikoa>>, Ekaia, 50, xx-xx. (<https://doi.org/10.1387/ekaia.28696>)

Jasoa: ekainak 15, 2026; Onartua: abuztuak 5, 2026

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © 2026 UPV/EHU



Obra Creative Commons Atribución 4.0 Internacional-en lizentziapean dago

Tabouy eta beste, 2018)	Israel	Animalia ikerketa esperimentalak	<i>Limosilactobacillus reuteri</i> MM4-1A 21 egun (3 aste)	PCR kuantitatiboa hipotalamoko zeluletan	3-ganberako proba soziala	Saguak: Shank3 KO N=96 (48♂/48♀): Shank3+MM4-1A n= 24 Shank3+ plazeboa n= 24 AEN gabe +MM4-1A n= 24 AEN gabe + plazeboa n= 24 *lagin guztietan: 12♂/12♀	
Sgritta eta beste, 2019	AEB	Animalia ikerketa esperimentalak	<i>Limosilactobacillus reuteri</i> MM4-1A 28 egun (4 aste)	Inmunokolorazio a Hipotalamoko nukleo parabentrikularrean (NPB)	3-ganberako proba soziala eta Elkarrekiko interakzio sozialaren testa	Saguak: Shank3b ^{-/-} , BTBR OXT neurtzeko (17♂): Shank3b + MM4-1A n=5 Shank3b + plazebo n=5 AEN gabe n=7 --- Portaera sozialean (>45♂): Shank3b + MM4-1A n=7-13 Shank3b + plazebo n=7-13 AEN gabe n=7-13 BTBR + MM4-1A n=8-16 BTBR + plazebo n=8-16 AEN gabe n=8-16	

Q. Kong eta beste, 2021	Txina	Animalia ikerketa esperimentalak	<i>Lactobacillus helveticus</i> CCFM1076 // <i>Lactobacillus acidophilus</i> La28 // <i>Lactidophilus</i> JCM 1132 56 egun (8 aste)	Hipotalamoko OXT neurketa ELISA bidez	3-ganberako proba soziala	Arratoiak: Wistar N=26 ♂: AEN + CCFM1076 n=5 AEN + La28 n= 5 AEN + JCM 1132 n=6 AEN + plazebo n=5 AEN gabe n= 5	e e
Abuaish eta beste, 2022	Saudi Arabia	Animalia ikerketa esperimentalak	HMT**** (arratoi osasuntsuetatik eratorria) edo <i>Bifidobacterium</i> BB-12 22 egun	Iman-partikula magnetikoen bidezko multiplex saiakuntza-sistema	3-ganberako proba soziala	Arratoiak: Sprague-Dawley N=28 ♂: AEN + FMT n=7 AEN + <i>Bifidobacterium</i> n=7 AEN + plazenbo n=7 AEN gabe n= 7	P bi

Sen eta beste, 2022	Irlanda	Animalia ikerketa esperimentalak	<i>Blautia stercoris</i> MR x0006 77 egun (11 aste)	PCR kuantitatiboa hipotalamoko zeluletan	3-ganberako proba soziala eta Emakumeen gernu-usaintze testa	Saguak: BTBR N=25♂ : AEN + MRx0006 n=12 AEN + plazebo n=13	A
Chen eta beste, 2024	Taiwan	Animalia ikerketa esperimentalak	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> PS128 28 egun (4 aste)	Inmunokolorazioa Hipotalamoko nukleo parabentrikularrean (NPB)	3-ganberako proba soziala, Elkarrekiko interakzio sozialaren testa	Saguak: C57BL/6J*** OXT neurtzeko (15 ♂ /♀): AEN + PS128 n=5 AEN + plazebo n=5 AEN gabe n= 5 --- Portaera sozialean (>30♂): AEN + PS128 n=10-13 AEN + plazebo n=10-13 AEN gabe n= 10-13	Ja e e
Mazzone eta beste, 2024		Animalia ikerketa esperimentalak	<i>Limosilactobacillus reuteri</i> ATCC PTA 6475 eta ATCC 55730 (DSM 17938ren adui nagusia) aduiak	Ez da aztertzen, aintzat ematen delako aurreko animalia ikerketeta esperimentaletan ikusi bezala hobekuntza	3-ganberako proba	Saguak: BTBR N= >52 ♂ : AEN + konbinazioa n=10 AEN + PTA 6475 n=11-12	i

			28 egun (4 aste)	sozialak ematen badira oxitoxina mailak ere igoko direla		AEN + 55730 n=11-12 AEN + plazebo n=10-12 AEN gabe n=10-12	
Gizakiekin egindakoak							
(X. J. Kong eta beste, 2021)	AEB	RCT* pilotua (bi fasekoa)	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> PS128 + sudurretik emandako oxitoxina (OXT) 196 egun (28 aste) (16 aste probiotikoa soilik + 12 aste probiotikoa + OXT)	Odol analisisia (ELISA**)	ABC, SRS	Haur, nerabeak (3-20 urte) N= 35 (26♂/9♀): AEN + PS128 n=18 (15♂/3♀) AEN + plazebo =17 (11♂/6♀): --- AEN + PS128 + OXT n=14 AEN + plazebo + OXTn=13	
Sherman eta beste, 2022	AEB	Post-hoc analisi esploratzailea (Kong eta beste, 2021 en RCT* nagusiaren osagarri)	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> PS128 112 egun (16 aste)	Odol analisisia (ELISA**)	ABC, SRS	Haur, nerabeak (3-20 urte) N= 35 (26♂/9♀): AEN + PS128 n=18 (15♂/3♀) AEN + plazebo =17 (11♂/6♀):	

Schmitt et al beste., 2023	AEB	RCT*, ikerketa gurutzatua	SB-121 farmakoa: <i>Limosilactobacillus reuteri</i> MM4-1A + Sephadex + maltosa 28 egun (4 aste) x2	Odol analisia (ELISA**)	Vineland-3, ABC eta begien jarraipena (eye.tracking)	Nerabe eta helduak (15- 27 urte) N=15 ♂ : Farmakoa + plazeboa n=7 Plazeboa + farmakoa n=8	
Mazzone eta beste, 2024	AEB	RCT *	<i>Limosilactobacillus reuteri</i> ATCC PTA 6475 eta <i>Limosilactobacillus reuteri</i> DSM 17938 aduiak (nahasketa) 6 hilabete (26 aste inguru)	Ez da aztertzen, aintzat ematen delako aurreko animalia ikerketeta esperimentaletan ikusi bezala hobekuntza sozialak ematen badira oxitozina mailak ere igoko direla	SRS; ABAS-2 (gizarte- egokitzapeneko puntuazio orokorra hartu da kontutan)	Haurrak (4-7 urte) N= 43 (35♂/8♀): AEN + tratamendua n=21 (19♂/2♀) AEN + plazeboa n=22 (16♂/6♀)	

*RCT: Ausazko ikerketa kontrolatua (EN= Randomized Controlled Trial)

**ELISA: Entzimari loturiko immunosorbente saiakuntza (EN= Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

***C57BL/6 eta C57BL/6J saguak: hesteetako mikrobiotarik gabeko saguak

****HMT: hesteetako mikrobiota transplantea

8. INTERES ADIERAZPENAK

Adimen artifizialaren erabilerari buruzko adierazpena: testu honen idazketa eta estiloa fintzeko, baita itzulpen jakin batzuetarako ere, adimen artifizialeko tresnak erabili dira, zehazki Microsoft 365eko Copilot.