

**FARMAZIAKO GRADUA**

**2022/2023**

**GRADU AMAIERAKO LANA**

**GARUN-HESTE ARDATZA: GIZA MIKROBIOTAREN  
ERAGINA DEPRESIO NAGUSIAN**

**Egilea: Leire Alonso Lizarralde**

**Zuzendariak: Idoia Buldain Garriz, Ainara Hernando Ortiz**

**Farmaziako fakultatea.**

**Euskal Herriko Unibertsitatea. UPV/EHU**

## AURKIBIDEA

<b>LABURPENA.....</b>	<b>3</b>
<b>1. SARRERA .....</b>	<b>4</b>
<b>2. HELBURUA .....</b>	<b>7</b>
<b>3. GARAPENA.....</b>	<b>8</b>
3.1. HESTE MIKROBIOTA.....	8
3.1.1. <i>Heste mikrobiota eta immunitatea</i> .....	10
3.2. MIKROBIOTAREN KONPOSAKETA AZTERTZEKO ESTRATEGIAK .....	12
3.2.1. <i>Mikrobiotaren manipulazioa</i> .....	12
3.2.2. <i>Laborategiko teknika egokituak</i> .....	12
3.3. HESTE MIKROBIOTA ETA GARUNAREN ARTEKO INTERAKZIO MEKANISMOAK .....	13
3.3.1. <i>Serotonina ekoizpena heste traktuan</i> .....	13
3.3.2. <i>Dopamina</i> .....	15
3.3.3. <i>Kinureninaren bidea</i> .....	17
3.4. HESTE MIKROBIOTAKO ALDAKETAK DEPRESIOA DUTEN PAZIENTEETAN.....	18
3.5. HESTE MIKROBIOTAREN MODULAZIOA DEPRESIOAREN TRATAMENDURAKO ETA PREBENTZIORAKO.....	20
<b>4. ONDORIOA .....</b>	<b>23</b>
<b>5. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>25</b>

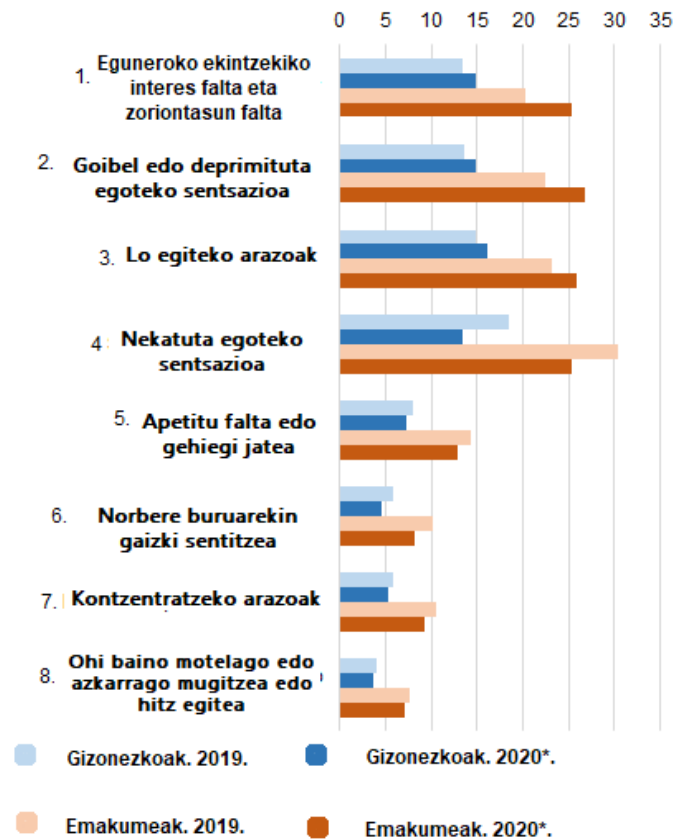
## LABURPENA

Depresioa gero eta ohikoagoa den gaixotasun mentala da. Mundu osoko helduen %5ari eragiten diola estimatzen da, gaixoen bizi kalitatea nabarmenki kaltetuz. Bizi kalitatea kaltetzeaz gain, gaixotasun honek galera sozioekonomiko garrantzitsuak ere eragiten ditu. Gaur egun eskura ditugun tratamenduak farmakoterapian eta psikoterapian oinarritzen dira, baina azken urteotan alternatiba berri bat aztertzeri bideratu dira ikerketa asko: garun-hesten ardatza. Erlazio bat ikusi da depresioaren eta giza heste mikrobiotaren artean, azken honen aldaketek sintomen okertzea edo hobetzea eragin dezaketelarik. Lan honetan erlazio honetan parte hartzen duten mekanismo desberdinak aztertzen dira: serotoninaren produkzioa heste traktuan, dopamina eta kinureninaren bidea. Depresioa duten pazienteen mikrobiotaren konposizioan desberdintasunak behatu dira banako osasuntsuen mikrobiotarekin alderatuta, adibidez, bakterio-familia desberdinen abundantzia (*Prevotellaceae* familia ugarituta, adibidez). Hori dela eta, mikrobiotaren konposizioak ostalariaren egoera psikologikoan izan ditzakeen eraginak aztertzen dira baita ere lan honetan. Mikrobiotaren konposizioaren modulazioak gaixoen egoera psikologikoa hobetu dezakeela ikusi izan da azken urteotako ikerketetan. Modulazio hori gehien bat probiotikoen eta dietaren bidez gauzatzen da. Heste mikrobiotaren modulazioak gaur egun depresioa tratatzeko dauden baliabideen artean adar berri bat suposatuz dezake. Hala ere, emaitza hauek izanda ere, ikerketa gehiago burutzea beharrezkoa da gai hori buruz.

## 1. SARRERA

Depresio nagusia sintoma desberdinez osatzen den gaixotasun psikiatriko bat da, horien artean tristura sakona, eguneroko ekintzekiko interes falta, etorkizunarekiko esperantza falta eta ideia suizidak nabarmentzen dira. Sintoma psikiatrikoez gain, sintoma fisikoak ere aurkezten dira: loaren alterazioak, apetitu falta edo energia falta, adibidez [1].

2020. urtean Espainian osasunari buruzko Europako inkesta (EESE) gauzatu zitzaion populazioari. Horretarako 37.500 bizileku partikularretara hurbildu zen inkestatzaile bat eta guztira 22.072 elkarrizketa burutu ziren, ondorengo datuak lortuz: 15 urte baino gehiagoko biztanleriaren %5,28ari depresioa diagnostikatu zaio bere bizitzako uneren batean, emakumeetan prebalentzia altuagoa izanik (%7,22 emakumeetan eta %3,23 gizonezkoetan), eta guzti horietatik 230.000 pazienteri depresio larria diagnostikatu zaie sintomen larritasuna kontuan hartzen bada [2]. Pandemiaren aurreko eta zeharreko datuei erreparatu gero, pandemian zehar bataz besteko ehuneko 3,3 puntuko igoera eman zen eguneroko ekintzekiko interes faltan eta zorientasun faltan (emakumezkoetan 5 puntuko igoera eman zen), 2,8 puntuko igoera deprimituta egoteko sententzioan eta 2 puntuko igoera lo egiteko arazoetan (**1. irudia**) [3]. Gainera, aurreikusten da depresio nagusia 2030. urterako herrialde garatuetako ezgaitasun arrazoi nagusia izango dela [4]. Depresioaren ondorio larriena suizidioa da, eta Espainiako estatistikako institutu nazionalaren arabera, 2021. urtean espainiar estatuan 4.003 suizidio erregistratu ziren [5]. Mundu osoko datuak larriak dira ere. Izan ere, 2019. urtean 759.029 suizidio erregistratu ziren mundu mailan, 15. heriotza kausa bezala kokatuz eta bigarren heriotza kausa ez natural bezala, trafiko istripuen ondoren [6].



**1. irudia.** Pandemia aurreko eta pandemian zeharko osasun mentalaren adierazleak gizon eta emakumeetan. 15 urtetik gorako biztanleriaren ehunekoa. \*2020ko datuak urte horretako uztaiera artekoak dira.

Depresio nagusiaren sintomatologia zabala ikusita bere fisiopatologian sistema desberdin ugarik parte hartzen dutela ondorioztatu daiteke. Gaixotasun honetan gertatzen diren aldaketa anatomikoei dagokionez, hipokanpoaren murrizketa aipatu beharrekoa da. Izan ere, paziente depresiboetan hipokanpoak %8-10 bitarteko murrizketa pairatzen duela behatu da. Hala ere, badirudi hipokanpoaren murrizketa ez dela depresioaren sortzailea, baizik eta sindrome depresiboaren kronifikaziorako faktore bat. Honekin batera, gorputz kailukaran materia grisaren murrizketa bat behatzen da gaixo hauetan. Aldaketa anatomiko hauek neuroirudien bidez (erresonantzia magnetikoa erabiliz, adibidez) zein *post-mortem* ikerketen bidez behatu izan dira [7]. Depresioa duten pazienteetan hipokanpoaren murrizketarekin batera hipokanpoan hipermetabolismoa eta amigdalaren hiperaktibazioa gertatzen dela demostratu da [7, 8].

Depresio nagusiaren neurobiologiari dagokionez, honen jatorriari buruzko bi hipotesi garrantzitsu daude gaur egun: hipotesi monoaminergikoa eta hipotesi neurotrofikoa. Lehenari dagokionez, honek defendatzen du depresioaren jatorria garunean aurkitzen diren monoaminen maila baxua dela, bereziki serotoninarena eta noradrenalinarena. Hipotesi honi jarraituz farmako antidepressiboak garatu ziren, izan ere hauek garuneko serotonina eta noradrenalina mailak igotzen dituzte. Hipotesi honekin bat doa positroien emisioaren bidezko

tomografieta (PET) behatutakoa. Izan ere, depresioa duten gaixoetan monoaminak degradatzen dituen monoamino-oxidasa entzimaren espresioa handiagoa da garuneko gune desberdinetan (kortex prefrontalean, kortex tenporalean, hipokanpoan, talamoan, Nukleo Accumbensean eta mesentzefaloan), kontrolekin alderatuta. Hala ere, hipotesi honek ez du guztiz azaltzen gaixotasunaren jatorria. Izan ere, nahiz eta antidepressiboek monoamina mailak berehala igo, sintomen hobekuntza ez da aste batzuk pasa arte behatzen [7].

Hipotesi neurotrofikoak aldiz, depresio nagusiaren jatorria atrofia neuronal dela defendatzen du. Atrofia neuronal hori garunetik eratorritako hazkuntza faktorearen (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*, BDNF) espresio gutxituagatik dela uste da. Honekin batera, estres kronikoak hipotalamo-pituitaria-kortex adrenal ardatzaren orekaren gain eragiten duela uste da. Estresa dela eta, ehun nerbioak kortisol maila altuegiak jasaten ditu eta honek BDNFren espresioaren inhibizioa eragiten du [7]. Ondorioz, teoria honek estres-kronikoa eta depresioa erlazionatzen ditu.

Gaur egun, depresio nagusia tratatzeko psikoterapia eta farmakoterapia erabiltzen dira, sintomen larritasunaren arabera. Depresioa tratatzeko erabiltzen diren farmakoak antsiolitikoak eta antidepressiboak dira, azken hauek talde desberdinetan sailkatu daitezkeelarik: antidepressibo triziklikoak (ATC), monoamino-oxidasaren inhibitzaileak (IMAO), serotoninaren eta/edo noradrenalinaren birkaptazioaren inhibitzaile selektiboak (ISRS, ISRN, IRSN), dopaminaren eta noradrenalinaren birkaptazioaren inhibitzaileak, eta noradrenalinaren eta/edo serotoninaren hartzaileen antagonistak. Farmako hauen helburua teoria monoaminergikoan oinarrituz, mekanismo desberdinez baliatuz tarte sinaptikoan dopamina, noradrenalina zein serotoninaren mailak igotzea da [4]. Antsiolitikoei dagokionez, gaur egun nagusiki bentzodiazepinak erabiltzen dira. Farmako hauek azido  $\gamma$ -aminobutirikoa (GABA) neurotransmisorearen modulatuzaile alosteriko positiboak dira. Hori dela eta, bentzodiazepinak nerbio sistema zentralaren (NSZ) depresoreak dira, eragin sedatzaile eta hipnotikoa dutelarik.

Depresioaren aurka, gaur eguneko terapien arazo nagusia gaixoen aurkeztu dituen tratamenduaren jarraipen tasa baxua da: gaixoen %60ak baino gehiagok arazoak dituen tratamenduaren jarraipen egoki bat mantentzeko [9]. Tratamenduaren jarraipen eskas hau uste da erlazionatuta dagoela farmakoek aurkeztu dituen eraginkortasun tasa baxuarekin eta eragiten dituzten eragin desiragaitz ugariarekin, adibidez gorakoak, goragaleak, urduritasuna edo sexu-grinaren falta besteak beste [4]. Honekin lotuta, pazienteek berrerorketa asko pairatzen dituzte, gaixotasuna kronifikatuz kasu batzuetan (**1. taula**) [10]. Egoera hau kontuan izanda, ikerketa asko zuzendu dira azken urteotan depresioa tratatzeko alternatiba berrien bila, eta hauen artean, azken ikerketek aukera berri batera zuzentzen

dute bidea: garun-heste ardatza. Ardatz hau ostalariaren eta mikrobiotaren arteko erlazio sinbiotiko eta trinko bat da, hesteetako mikrobiota eta NSZaren arteko seinaleztapen-bide bidirekzionalen bidez ematen dena. Bide horietan bide endokrinoak, immunitarioak eta neuronalak sartzen dira, ardatz honen oinarria osatzen dutelarik [4]. Garun-heste ardatzaren eraginez, garunaren eta hesteen arteko komunikazio sendo bat ematen, heste traktuaren funtzio fisiologikoen alterazioek banakoaren aldarlean zein funtzio kognitiboetan eragin zuzen bat izan dezaketelarik. Eta kontrako norabidean, egoera emozional desberdinek heste traktuaren funtzionamendu egokian eragin dezakete. Azken urteotako ikerketetan ardatz honen partaide garrantzitsuenetariko bat bezala deskribatu izan da heste mikrobiota, izan ere seinalizazio prozesu desberdinetan eragiteko ahalmena duela behatu izan da [11].

**1. Taula.** 2016. urtean Espainian depresioarekin diagnostikatuta zeuden gaixoen tratamendu farmakologikoaren jarraipen eta berrerorketa tasak [10].

	Tratamendua jarraitzen dutenak	Tratamendua uzten dutenak	Totala
<b>GAIXO KOPURUA</b>	1.085.175	1.307.825	2.393.000
<b>BERRERORTZEAK</b>	63.575 (%15,42)	348.582 (%84,58)	412.157

\*Tratamenduaren uztea modu progresiboan gauzatu zuten gaixoen

Heste mikrobiota mikroorganismo ugari osatzen duten sistema konplexua da, gehienbat bakterioz osatuta dagoena, baina birus, legamiek eta parasito batzuk ere osatzen dute komunitate hau. Entsegu desberdinek demostratu dute biotako bakterioen metabolitoek eragina izan dezaketela ez bakarrik depresio nagusian, baita parkinsonen ere, alzheimer gaixotasunean edo autismoan [11]. Izan ere, gaixotasun psikiatrikoen gain, demostratu da mikrobiotak eragin zuzena duela gaixotasun desberdinetan, adibidez hesteetako hanturazko gaixotasunetan (Crohn gaixotasuna edo kolitis ultzerosa) [12].

## 2. HELBURUA

Lan honen helburu nagusia **heste mikrobiotak depresio nagusiarekin duen erlazioa zehaztea** da, bai eta honen **modulazioak depresioaren tratamenduan zein prebentzioan izan dezakeen erabilera zehaztea**. Helburu hau lortzeko hurrengo helburu partzialak jorratuko dira:

1. Pertsona osasuntsuen heste mikrobiota aztertzea.
2. Heste mikrobiotaren eta garunaren arteko interakzio mekanismoak aztertzea.
3. Heste mikrobiotako aldaketak depresioa daukaten pazienteetan identifikatzea.

4. Heste mikrobiotaren modulazioak depresioaren tratamendu eta prebentzioan izan dezakeen erabilera aztertzea.

### 3. GARAPENA

#### 3.1. Heste mikrobiota

Mikrobiota bezala definitzen da gizakien gorputzean erlazio sinbiotiko bat gauzatzuz bizi diren mikroorganismoen multzoa. Gizakion gorputzeko gune desberdinetan daude mikroorganismoak: azalean, ahoan, hesteetan edo baginan, adibidez. Hauek, ostalariarentzako onura desberdinak suposatzen dituzte, hala nola patogenoen aurkako babesa [13]. Gorputz osoan zehar aurkitzen diren mikroorganismo hauek pertsonen pisuaren kilogramo bat baino gehiago suposatzen dute, giza zelulak baino 10 aldiz mikroorganismo gehiago dauzkagularik gure gorputzean. Hesteetako mikrobiota gizakion hesteetan (heste lodian eta kolonean gehienbat) bizi diren mikroorganismoek osatzen dute, gizakion mikrobiotaren parte garrantzitsuena suposatzen dutelarik. Izan ere, gorputz osoan aurkitzen diren mikroorganismo gehienak hesteetan aurkitzen dira. Hesteetako mikrobiotak funtzio fisiologiko garrantzitsuak betetzen ditu organismoan: sistema immunea erregulatzen du, nutriente desberdinak ekoizten ditu eta patogenoengandik babesten du ostalaria [14].

Gizakion gorputzean aurkitzen diren mikroorganismoak sailkatzeko bi talde nagusi erabiltzen dira gaur egun: mikrobiota aloktonoa edo iragankorra, eta mikrobiota egoiliarra edo bertakoa. Lehena, ostalariaren gorputzean denbora tarte zehatz batean bakarrik aurkitzen denari deritzo (dietaren eraginez, zonalde geografikoa, egoera immunologikoa...). Mikrobiota egoiliarra edo bertakoa aldiz organismoan azaltzen diren unetik ostalariaren bizi osoan zehar aurkituko dira bertan, nahiz eta kanpoko faktore batzuek beraien populazioarengan negatiboki eragin dezaketen. Hala nola, antibiotikoen kontsumoak heste mikrobiotan desorekak sortu ditzake, eta modu honetan ostalarian hainbat arazo garatu daitezke. Adibidez, antibiotikoen erabileraren ostean, *Clostridium difficile*ren populazioa ugartu daiteke eta honek askatutako exotoxinen ondorioz kolitis pseudomembranoso eta/edo hemorragikoa sortu daiteke. Izan ere, mikrobiotako mikroorganismoek *C. difficile*ren populazioa mugatzen dute, eta antibiotikoen erabileraren ostean mikroorganismo hauek deuseztatzen dira, *C. difficile*ren kopurua ugartuz [13].

Heste mikrobiota gehienbat bakterioek osatzen dute, horietatik gehienak anaerobioak (derrigorrezkoak edo fakultatiboak) izanik. Heste mikrobiotako bakterio gehienak (%90) *Bacteroidetes* eta *Firmicutes* filumekoak dira, baina *Proteobacteria*, *Actinomyces*,



*Fusobacterium*, eta *Verrucomicrobia* filumekoak aurkitzen dira ere, azken hauen kopurua aurrekoena baino nabarmenki baxuagoa izanik [15]. *Firmicutes* filuma 200 genero baino gehiagotako bakterioek osatzen dute, hauen artean *Lactobacillus* (anaerobio fakultatiboak edo mirko-aerofiloak), *Bacillus* (nahitaezko anaerobioak edo fakultatiboak), *Clostridium* (nahitaezko anaerobioak), *Enterococcus* (anaerobio fakultatiboak) eta *Ruminococcus* (nahitaezko anaerobioak) generoak daudelarik. Kasu honetan, heste mikrobiotan aurkitzen diren *Firmicutes* filumeko bakterioen %95a *Clostridium* generoak errepresentatzen du. *Bacteroidetes* filumaren kasuan, *Bacteroides* (nahitaezko anaerobioa) eta *Prevotella* (nahitaezko anaerobioak) generoek dira nagusienak. *Actinomyces* filuma aurrekoekin alderatuta nabarmen urriagoa da hesteetan, eta nagusiki *Bifidobacterium* generoko bakterioek osatzen dute (2. Taula) [16]. Bakterioez gain, mikrobiota birus, legami eta parasito batzuk ere osatzen dute. Adierazitako dibertsitate hau mantentzea berebizikoa da osasuntsu egoteko, izan ere kontrako egoera gaixotasun desberdinen arrisku faktore bezala deskribatu izan da, hala nola hesteetako hanturazko gaixotasunak edo obesitatea [17].

**2. Taula.** Heste mikrobiotaren konposaketaren adibideak. *Firmicutes* eta *Bacteroidetes* filumak heste mikrobiotaren %90a suposatzen dute [16].

Filuma	Generoa	Espezieak
<b><i>Actinobacteria</i></b> (Gram positiboak)	<i>Bifidobacterium</i>	<i>Bifidobacterium longum</i> , <i>B. bifidum</i>
	<b><i>Firmicutes</i></b> (Gram positiboak ia denak, salbuespena <i>Dialister</i> generoa)	<i>Faecalibacterium</i>
	<i>Clostridium</i>	<i>Clostridium</i> spp.
	<i>Roseburia</i>	<i>Roseburia intestinalis</i>
	<i>Ruminococcus</i>	<i>Ruminococcus faecis</i>
	<i>Dialister</i>	<i>Dialister invisus</i>
	<i>Lactobacillus</i>	<i>Lactobacillus reuteri</i>
	<i>Enterococcus</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
	<i>Staphylococcus</i>	<i>Staphylococcus leei</i>
<b><i>Bacteroidetes</i></b> (Gram negatiboak)	<i>Bacteroides</i>	<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>B. vulgatus</i> , <i>B. uniformis</i>
	<i>Parabacteroides</i>	<i>Parabacteroides distasonis</i>
	<i>Alistipes</i>	<i>Alistipes finegoldii</i>
	<i>Prevotella</i>	<i>Prevotella</i> spp.
<b><i>Proteobacteria</i></b> (Gram negatiboak)	<i>Escherichia</i>	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Shigella</i>	<i>Shigella flexneri</i>
	<i>Desulfovibrio</i>	<i>Desulfovibrio intestinalis</i>

	<i>Bilophila</i>	<i>Bilophila wadsworthia</i>
	<i>Helicobacter</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
<b><i>Fusobacteria</i></b> (Gram negatiboak)	<i>Fusobacterium</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<b><i>Verrucomicrobia</i></b> (Gram negatiboak)	<i>Akkermansia</i>	<i>Akkermansia muciniphila</i>

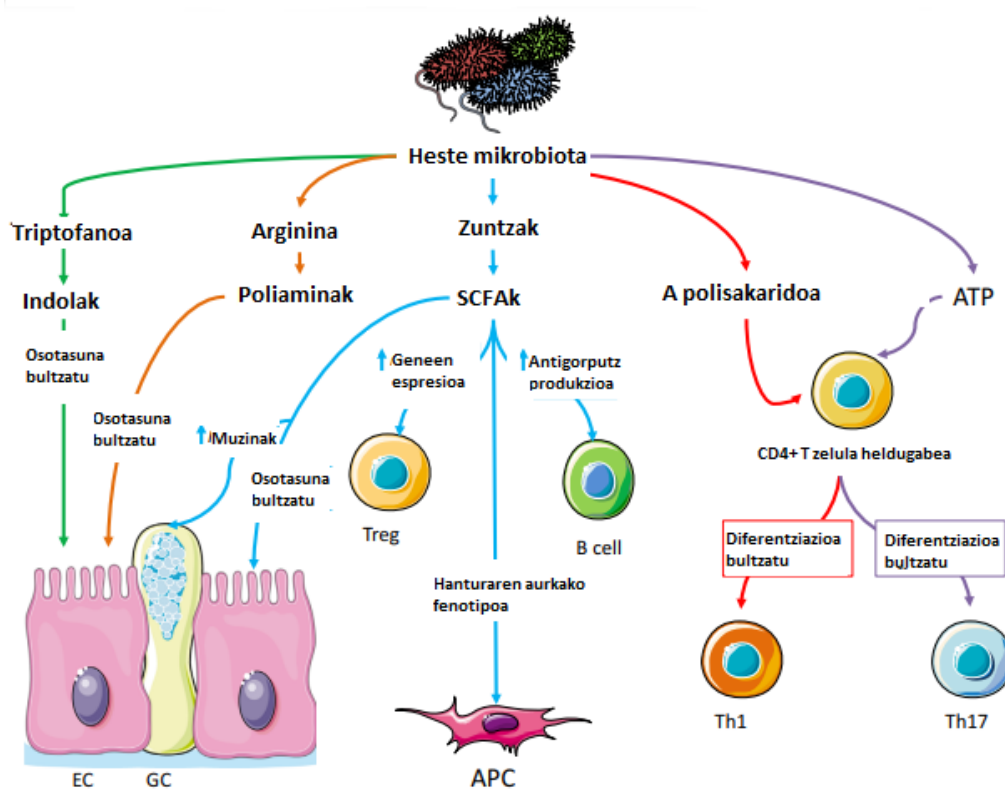
Hesteetako mikrobiotak funtsezko eginkizun ugari betetzen ditu organismoan. Digestioari dagokionez, heste mikrobiotak nutriente batzuen absortzioan eragiten du, bai eta bitamina desberdinen ekoizpenean ere (K bitamina, adibidez). Bestalde, heste mikrobiotak patogeno posibleengandik babesten gaitu [18]. Gainera, digeritu ezin diren substratu desberdinen hartziduran parte hartzen du. Substratu horien artean dietako zuntza zein hesteetako mukosa endogenoa nabarmendu ditzakegu. Hartzidura honen bidez kate laburreko gantz azidoak (*Short-Chain Fatty Acid*, SCFA) eta gasak ekoizten dituzten espezieen hazkuntza ematen da. SCFAen artean azetatoa, propionatoa eta butiratoa nabarmendu behar dira. Azken hau kolonozitoen energia iturri garrantzitsu bat izateaz gain, koloneko zelula kantzerigenoen apoptosia eragin dezake eta eragin onuragarriak ditu energiaren eta glukosaren homeostasian hesteetako glukoneogenesisia aktibatuz. Propionatoak gibelean glukoneogenesisia eta asetasun sententzia erregulatzen ditu. Azkenik, azetatoa kolesterolaren erregulazioan zein lipogenesisian erabiltzen da. Gainera, azetatoa, heste mikrobiotako bakterio desberdinen hazkuntzarako beharrezkoa den substratu bat da [19].

### 3.1.1. Heste mikrobiota eta immunitatea

Hesteko mikrobiotak immunitatearen garapenean eta estimulazioan parte hartzen du. Izan ere, heste mikrobiotak hesteetako ehun linfoidearen garapenean laguntzen du, eta berezko eta hartutako immunitatea estimulatu ditu. Ingurune esteriletan (*Germfree*, GF) hazi diren saguak, eta ondorioz, mikrobiota garatzen ez dutenak, mikrobiotaren garrantzia aztertzeko erabiltzen dira. Horrela, GF sagu hauetan behatu da organo linfoideen garapen eskasa dutela. Karraskari hauetan Peyer-en plakak txikiagoak dira, eta nodulu linfatiko mesenterikoen zein barearen garapen eskasa ematen da [17]. Gainera, GF saguetan bakterio desberdinen txertaketak hesteetan sistema immunearen sustapena eragin dezake, hesteetako B eta T linfozitoek beraien gaitasun osoa lortzen dutelarik [15].

Gainera, mikrobiotak sistema immunean eragina duten metabolitoak ekoizten ditu elikagaien digestiotik abiatuta. Konkretuki, bakterio anaerobioek karbohidrato konplexuak hidrolizatzen dituzte, ostalariak digeritu ezin dituen elikagaietatik abiatuta (adibidez zuntza).

Modu horretan, *Lactobacillus* edo *Bifidobacterium* generoetako bakterioek, hala nola, oligosakaridoen hartidura gauzatu dezakete. Prozesu honen ondorioz SCFA ugari sortzen dira, hanturaren aurkako eraginak lortuz [20]. Horietaz gain, mikrobiotak ekoiztutako indolaren eratorriak zein poliaminak nabarmendu ditzakegu. Hauek, dietatik lortutako triptofanotik zein argininatik ekoizten dira. Indolaren eratorriek, heste mukosaren hesi funtzioa indartzen dute. Izan ere, peptido antimikrobianoen eta muzinen produkzioa estimulatzen dute, eta zelula kaliziformeen proliferazioa estimulatzen dute. Bestalde, poliaminek zelula enterikoen geneen espresioan zein proliferazioan eragiten dute, heste mukosaren garapena eta osotasuna sustatuz (**2. irudia**) [17].



**2. irudia.** Mikrobiotaren eragina hesteen hesi funtzioan zein immunitatean metabolito desberdinen ekoizpenaren bidez. EC zelula enterikoak, GC zelula kaliziformeak, APC zelula antígeno aurkezleak, Treg zelula T erregulatzailerak, B linfotioa, CD4 T linfotito laguntzailea, Th1 T1 laguntzailea, Th17 T17 laguntzailea, SCFA kate laburreko gantz azidoak [17].

## **3.2. Mikrobiotaren konposaketa aztertzekeo estrategiak**

Tradizionalki mikrobiotaren azterketa bakterioen ereintzan eta hazkuntzan oinarritu izan da, horretarako mikroorganismo bakoitzarentzako medio espezifikoak erabiliz. Teknika honen muga garrantzitsuena mikroorganismo hauen hazkuntzak azaltzen duen zailtasuna da, izan ere aurretik aipatu bezala, heste mikrobiotako bakterio gehienak anaerobioak dira eta hauen kulturak prestatzea zaila da. Hori dela eta, bi alternatiba planteatu ziren: laborategiko teknika egokituak eta mikrobiotaren manipulazioa [21].

### 3.2.1. Mikrobiotaren manipulazioa

Mikrobiota aztertzekeo aukera bat horren manipulazioan oinarritutakoa da. Mikrobiotaren aldaketa bakoitzak eragiten dituen ondorioak behatzean oinarritzen da teknika hau. Honetarako ezinbestekoak dira karraskariak erabilia gauzatzen diren ikerketak. Kasu honetan, aurretik aipaturiko GF saguak erabili daitezke, edo antibiotiko desberdinak erabilia gauzatzen den saguen mikrobiotaren agortzea.

Bestalde, mikrobiota modulatu daiteke beste era batzuetan ere honen ikerketarako. Izan ere, mikrobiotaren egoera hobetzeko teknikak erabili daitezke, adibidez probiotikoen, prebiotikoen eta sinbiotikoen (pro- eta prebiotikoen konbinazioa) administrazioaren bidez. Mikrobiota aldatzekeo beste teknika bat transplante fekalak dira. Kasu honetan, banako baten materia fekala beste banako bati transmititzen zaio, horrela emailearen mikrobiota transferituz. Hala ere, teknika hau gaur egun oraindik ikerketan dago. Izan ere, oraindik zalantzan dago mikrobiota berriak ostalari berrian mantentzekeo daukan gaitasuna. Azkenik, aipatu beharrekeo beste bi teknika daude: bakteriofagoen erabilera, hau da, bakterio deuseztatzekeo gai diren birusak, eta posbiotikoen administrazioa. Azken honetan aktibitate biologikoa duten bakterio metabolitoak administratzen dira, adibidez SCFAk [21].

### 3.2.2. Laborategiko teknika egokituak

Mikrobiota aztertzekeo kasu honetan metagenomikaz baliatu da zientzia. Mikroorganismoen hazkuntza behar ez duen teknika da hau, lagin baten material genetikoa zuzenean aztertzea ahalbidetzen duena. Teknika hau burutzeko, gorotz lagin batetik hasita lehenik eta behin DNA edo RNAREN erauzketa egiten da. Jarraian, lorturiko material genetikoa aztertzekeo bi aukera daude: 16S RNA erribosomikoaren azterketa (gehienetan erabiltzen den teknika) edo genomaren sekuentziazio osoa. 16S RNA erribosomikoa bakterio gehienetan gehien kontserbatzen den material genetikoa da, eta horregatik erabiltzen da ikerketarako. Teknika honetan, aurretik erauzitako 16S RNA PCR bidez amplifikatzen da, horretarako aproposak

diren abiarazleak erabilia. Jarraian, lorturiko geneak sekuentziazten dira [21]. Bestalde, aipatu bezala, genomaren sekuentziazio osoa gauzatu daiteke. Kasu honetan, izenak dioen bezala, genoma osoa sekuentziazten da eta ez helburu den genea bakarrik. Teknika honek ez du bakterioaren identifikazioa bakarrik baimentzen, bere funtzioa aztertzea ahalbidetzen du ere. Teknika hau aurrekoa baino garestiagoa da, baina oso erabilgarria da mikrobiotaren ikerketarako [21].

Laburbilduz, heste mikrobiotaren ikerketa zaila izan da, izan ere, mikroorganismo guztiak ez dira erraz hazten laborategietan. Hori dela eta, metagenomikaren garapenak aurrerapen handia suposatu du heste mikrobiotaren ikerketan. Gaur egungo teknikei esker mikroorganismo ugari aurkitu dira: gizabanako bakoitzaren kolonean 800-1.000 espezie bitartean daude, eta horietatik %62 metagenomika aplikatu baino lehen ez ziren ezagutzen. Gaur egun 16S RNA erribosomikoa da filogenia eta taxonomia ikerketetan gehien erabiltzen den makromolekula [22].

### **3.3. Heste mikrobiota eta garunaren arteko interakzio mekanismoak**

Nahiz eta heste mikrobiotaren eta garunaren arteko komunikazio mekanismoak ez diren zehazki ezagutzen, badakigu komunikazio hau bide neuronalen, sistema endokrinoaren, immunitate sistemaren eta metabolitoen bidez ematen dela [15]. Komunikazioa bidirekzionala izan arren, lan honetan nagusiki norabide bakarreko komunikazioa aztertuko dugu, hau da, heste mikrobiotak garunarengan daukan eragina.

#### **3.3.1. Serotonina ekoizpena heste traktuan**

Depresioaren fisiopatologia oraindik zehazki ez ezagutu arren, badakigu serotonina edo 5-hidroxitriptamina (5-HT) zuzenki erlazionaturik dagoela [23]. Izan ere, depresioaren jatorriaren teoria monoaminergikoaren arabera, depresioaren jatorria garuneko monoaminen maila baxua izango litzateke. Hau da, depresioa duten gaixoek pertsona osasuntsuekin alderatuta serotonina maila baxuagoak dituzte beraien garunetan [7]. Hala ere, serotonina ez dago bakarrik erlazionaturik aldartearekin, bestelako funtzioak ere betetzen ditu organismoan: arnasketa, jariaketa gastrointestinala, peristaltismoa, funtzio neurologikoak (loaren eta gosearen erregulazioa) eta basokonstriktzioa. Serotonina gorputz guztian zehar erabiltzen den neurotransmisorea izan arren, horren %90-95a hesteetan sortzen dela kalkulatu da [24]. Izan ere, odolean aurkitzen den serotonina guztia hesteetan sortua da [25].

Heste traktuan sintetizatzen den serotoninaren %90a zelula enterokromafinek sintetizatzen dute, eta beste %10a aldiz, nerbio sistema enterikoaren plexu mienterikoan. Bi kasuetan, serotonina elikagaien bidez eskuratzen dugun triptofanotik abiatuta sintetizatzen da bi pausotan. Lehenik eta behin, triptofano hidroxilasaren bidez triptofanoaren hidroxilazioa gertatzen da, 5-hidroxitriptofanoa lortuz, eta jarraian, aminoazido-deskarboxilasa entzimaren bitartez, 5-hidroxitriptofanoak deskarboxilazio bat pairatuko du, serotonina lortuz. Serotonina zelula barneko besikuletan gordeko da beharrezkoa denean askatzeko. Konkretuki, serotonina NSZean neurona presinaptikoen guruin serotonergikoetan gordeko da, eta NSZetik kanpo plaketak izango dira neurotransmisorea biltegitatzeko zelula garrantzitsuenak [25].

Gaur egun oraindik ez da zehazki ezagutzen heste mikrobiotak serotoninaren gain duen erlazio mekanismoa, erlazio bat dagoela demostratuta egon arren. Azken urteotan burututako ikerketetan ikusi izan da GF saguetan serumeko zein koloneko serotonina mailen igoera bat ematen dela esporak sortzeko gaitasuna duten bakterio desberdinen txertaketaren ostean. Gainera, ikusi da zelula enterokromafinetatik askatzen den serotoninak heste mikrobiotari eragiten diola. Honekin lotuta, *Turicibacter sanguinisek* serotoninaren kaptaziorako mekanismo desberdinak ditu. Modu honetan azaldu daiteke psikotropo desberdinek, hala nola ISRSek, mikrobiotan duten eragina [11].

Triptofano deskarboxilasa entzimaren bidez triptofanoa triptaminan bilakatzen da, estrukturaliki serotoninaren antzekoa den monoamina bat. Gaur egun oraindik ikertzen ari dira monoamina honen eragina gizakietan, baina ikusi izan da zelula enterokromafinetan serotoninaren askapena eragiten duela, serotonina mailak igoz [26]. Hortaz gain, metabolito honek funtzio garrantzitsua betetzen du hesteen permeabilitatean eta immunitate sistema erregulatzen. Triptaminaren ekoizpena triptofanotik abiatuta bakterio komentsalen bidez ematen da. Izan ere ikusi da GF saguen hesteetan triptamina mailak gutxituta daudela sagu arruntekin alderatuta, eta aldiz odol zirkulazioko triptofano mailak handituta daudela. Gainera, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Blautia* eta *Lactobacillus* espezieetako bakterio batzuk identifikatuak izan dira triptofanoa triptaminan bilakatzeko gai bezala, triptofano deskarboxilasa entzima erabilia [27]. Beste alde batetik, ikusi da esporak sortzen dituzten bakterio komentsalek (bereziki *Clostridium ramosum* eta *Turicibacter sanguinis*) gaitasuna dutela zelula enterokromafinetan serotoninaren biosintesia estimulatzeko. Ez hori bakarrik, bakterioek sortutako SCFAk gai dira baita zelula enterokromafinetatik serotoninaren eskrezioa bultzatzeko ere [28]. Kalkulatzen da koloneko serotoninaren %64a eta serumeko serotoninaren %49a heste mikrobiotak erregulatzen duela [29].

Orain arte pentsatzen zen hesteetan sortutako serotoninak ez zuela gaitasunik hesi hemato-entzefalikoak zeharkatzeko, eta ondorioz garunaren gain eragina izateko, baina azken ikerketa batzuek pentsamendu hori kolokan jarri dute. Plaketen faktore aktibatzailea (*Platelet activating factor*, PAF) G proteina bati loturik dagoen hartzaille bat da, funtzio autokrino zein parakrinoak betetzen dituena. PAF zelula desberdinek jariatzen dute, hala nola plaketek edo zelula endotelialek, eta honek garuneko zelula endotelial mikrobaskularren funtzioa aldatu dezake, aldi baterako eta modu itzulgarrian hesi hemato-entzefalikoaren permeabilitatea handituz. Honekin ikusi izan da plasmako serotonina mailen igoerak PAFaren laguntzaz hesi hemato-entzefalikoaren permeabilitatea handitu dezakeela, modu honetan serotoninak NSZko parenkiman barneratuz eta zelula neuronaletan eraginez. Gainera ikusi izan da hesteetan sortzen den serotonina mailen igoerak, eta ondorioz plaketetan gordetzen den serotonina mailen igoerak, PAFaren sintesia estimulatu dezakeela, ondorioz hesi hemato-entzefalikoaren permeabilitatea igoz [29].

Azaldutako guztiarekin ikusi den bezala, heste mikrobiotak mekanismo desberdinak ditu serotonina mailan eragiteko. Alde batetik triptofanoa triptaminan bilakatzen, eta bestetik zuzenean zelula enterokromafinen serotonina sintesia igoz. Gainera, serotonina mailen igoerak hesi hemato entzefalikoaren permeabilitatea igo dezake, serotonina NSZra iristea ahalbidetuz. Honek sintoma depresiboen hobekuntza bat suposatzen dezake, izan ere teoria monoaminergikoaren arabera serotonina mailak gutxituta daude garunean. Beraz, heste mikrobiotaren bidez garuneko serotonina mailak igo daitezke eta teoria honen arabera sintoma depresiboen hobekuntza eragin.

### 3.3.2. Dopamina

Dopamina NSZan zein periferian sintetizatzen den katekolamina bat da, neurotransmisore bezala funtzio garrantzitsuak betetzen dituena gizakion organismoan. Dopaminak garunean sari sistemaren eta mugimenduaren erregulazioan jarduten du gehien bat, baina emozioen erregulazioan eta memorian ere jarduten du [23, 30]. Bost hartzaille dopaminergiko deskribatu dira: D1, D2, D3, D4 eta D5, baina garunean gehien bat D1 eta D2 hartzailleak aurkitzen dira. Sistema dopaminergikoaren alterazioak zuzenki erlazionaturik daude depresioarekin eta antsietatearekin. Honekin lotuta, anhedonia depresioaren sintoma adierazgarrienetako bat da, eta sintoma hau asko azaltzen da baita sistema dopaminergikoaren alterazioekin erlazionaturik dauden gaixotasunetan, adibidez parkinsonen edo eskizofrenian. Anhedonia sari sisteman aurkitzen diren alterazioek sortu dezakete. Izan ere, alterazio hauek sari sistemaren hipofuntzio bat eragiten dute, modu horretan ekintza desberdinek eragiten duten plazer sententzia murriztuz. Guzti honekin, pentsatzekoa da depresioa duten pazienteetan sistema dopaminergikoaren alterazioen bat

egon daitekeela. Gainera, bai animalari ere duetan zein gizakietan eginiko ikerketetan ikusi da gaixo depresiboek dopaminaren garraiatzaile maila baxuagoak dituztela, bai eta azido homobalinikoaren maila baxuagoak ere. Azken hau dopaminaren metabolito bat da, eta honen mailak gutxituak egoteak banakoak dopaminaren maila baxuagoak dauzkala adierazten du [31].

Dopaminaren sintesia gehien bat L-tirosina aminoazidotik abiatuta ematen da: tirosina hidroxilasa entzimak tirosina lebodopan bilakatzen du, eta ondoren DOPA deskarboxilasa entzimaren bidez dopamina lortzen da. Hortik abiatuta, dopamina noradrenalinan zein norepinefrinan bilakatu daiteke beta-hidroxilasa eta feniletanolamina N-metiltransferasa entzimen bidez, besteak beste. Hala ere, dopaminaren sintesia fenilalaninatik hasita ere eman daiteke, izan ere L-fenilalanina tirosinan bilakatu daiteke fenilalanina hidroxilasa entzimaren bidez [32]. Dopaminaren sintesia area tegmental bentranean ematen da, eta hortik Nukleo Accumbensera eta kortex prefrontalera jariatzen da (bide mesolinbikoa) [30]. Sintesia hipotalamotik zein heste-hormonetatik datozen seinale homeostatikoen bidez erregulatuta dago. Hala ere, gero eta ebidentzia gehiago aurkitu dira heste mikrobiotak bide mesolinbikoaren gain duen eragina adierazten dutenak [33].

Gaur egun, heste mikrobiotaren alterazioek garuneko zonalde desberdinetan aldaketak eragiten dituztela behatu da, garrantzitsuenak hurrengoak izanik: kortex prefrontalean, funtzio kognitiboekin erlazionatuta dagoena; hipokanpoan, emozioekin erlazionatuta dagoena; amigdalari, beldurrarekin erlazionaturik dagoena; eta azkenik Nukleo Accumbensean, emozioen erregulazioarekin erlazionaturik dagoena [34]. Mikrobiotak dopaminaren mailan daukan eragina, aminoazidoen sintesian eragiten dituen alterazioengatik gertatzen dela uste da [33]. *In vitro* ikerketetan ikusi da heste mikrobiotaren ondorioz sintetizatutako SCFAk tirosina hidroxilasa entzimaren espresioa handitu dezaketela, dopaminaren eraketa bultzatuz [10]. Bestalde, ikerketa desberdinetan ikusi da GF saguetan sari sisteman inplikaturik dauden egituren hipofuntzio bat ematen dela, eta funtzio egokia berreskuratzen dela heste mikrobiota berriro inplantatzen zaienean [34].

Laburbilduz, orain arte eginiko ikerketekin mikrobiotak dopaminaren ekoizpenean eragin zuzena duela demostratu da, nahiz eta honen atzean dagoen mekanismoa zehazki ez ezagutu oraindik.



### 3.3.3. Kinureninaren bidea

Kinurenina triptofanoaren katabolismotik eratutako molekula bioaktibo garrantzitsuenetariko bat da. Prozesu honen %90a gibelean ematen da triptofano 2,3-dioxigenasa (TDO) entzimaren bidez, baina gainontzeko triptofanoa garunean, heste traktuan eta gibelean degradatzen da indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO) entzimaren bidez [28]. Kinurenina sintetizatu denean, hau bi molekula desberdinetan degradatu daiteke. Alde batetik, azido kinurenikoa (KYNA), neuroaktiboa dena eta N-metil-D-aspartato (NMDA) hartzailen antagonista. Bestetik, azido kinolonikoa (QUIN), NMDA hartzailen agonista neurotoxikoa dena, izan ere erradikal askeen produkzioa bultzatu dezake. Bi produktu hauen arteko desorekak sintoma kognitibo negatiboak sortu ditzake, hala nola ikasketa eta memoria defizita. Kinureninaren bidea hantura eragiten duten zitokinek erregulatzen dute. Hauek, IDO eta QUINaren sintesia estimulatu dezakete neurotoxikotasuna sortuz, eta aurretik azaldu den bezala, mikrobiota zuzenki inplikaturik dago sistema immunologikoaren eta hanturazko erreakzioen erregulazioan [27].

Ikerketa desberdinetan ikusi da kinureninaren metabolitoak depresioaren gain eragin zuzen bat dutela. Izan ere, depresioa duten pazienteetan ikusi da kinurenina maila handiagoak direla kontrolekin alderatuta. Horrez gain, IDOren inhibizioak animalia ereduetan sintoma depresiboaren hobekuntza bat suposatzen duela ikusi da. Azkenik, hantura eragiten duten zitokinak erabili izan diren immunoterapietan behatu izan da pazienteetako askok sintoma depresiboak garatu dituztela [35].

Bestalde, GF saguetan behatu da kinurenina/triptofano proportzioa handituta dagoela. Aldiz, egoera hau konpontzen zen ohiko mikrobiota berriro txertatzean sagu hauetan, eta horrekin batera sintoma antsioso zein depresiboak ere hobetzen ziren. Gainera, gaixo depresiboaren materia fekalaren transplantea GF saguei egin ostean, hauetan sintoma depresiboak agertzen ziren, odolean hantura bitartekariak aurkitzeaz gain. Azaldutako guztia kontuan izanik, esan daiteke kinurenina maila zuzenki erlazionaturik dagoela depresioarekin eta heste mikrobiotarekin [35].

Bestalde, mikrobiotak sortutako SCFAk (bereziki butiratoa) ikusi dira gai direla kinureninaren bidea erregulatzeko. Butiratoak IDO entzimaren espresioaren erregulazio negatiboa gauzatu dezake: geneen transkripzioaren aktibatzailearen (STAT 1) espresioa inhibitu dezakeelako. Horren ondorioz, IFN-gamma menpekoa den STAT 1en fosforilazioa inhibitzen da. Azken hau beharrezkoa da IDOren transkripzioaren aktibazioarako [27]. Ondorioz, IDOren inhibizioaren bidez, SCFAk gai dira kinureninaren produkzioa inhibitzeko, horrela demostratuta geratzen delarik mikrobiotaren garrantzia kinureninaren sintesian. Azkenik,

*Lactobacillus helveticus* eta *Bifidobacterium longum* osatutako probiotikoen administrazioaren ostean ikusi zen kinurenina/triptofano proportzioa gutxitu egiten zela, triptofano mailen igoera bat emanez. Hau da, pentsatzen da probiotiko hauek kinureninaren sintesirako beharrezkoak diren entzimen inhibizioaren bidez triptofano gehiago uzten dutela erabilgarri serotoninaren sintesirako [35].

Laburbiltzeko, demostratu da hantura inguruneak kinurenina mailen igoera eragin dezakeela, horrela neuroinflamazioa eta neurotoxikotasuna sortuz, eta sintoma depresiboak indartuz. Heste mikrobiota osasuntsu baten bidez hantura erreakzio hau gutxitu daiteke, horrekin batera kinurenina mailak jaitsiz eta sintoma depresiboak apalduz.

### **3.4. Heste mikrobiotako aldaketak depresioa duten pazienteetan**

Lehen azaldu den bezala, jaiotzen garen unetik hasten da mikrobiota garatzen. Ume batek urte bat betetzen duenerako heldu baten bezalako mikrobiota dibertsoa eta diferentziatua izango du, eta hortik aurrera mikrobiotan aldaketa esanguratsuak eragingo dituen faktore nagusia dieta dela kontsideratzen da. Hala ere, azken urteotan ikusi izan da gaixotasun psikiatrikoak pairatzen dituzten pazienteek, adibidez depresioa, eskizofrenia edo autismoa, mikrobiotaren aldaketa esanguratsuak azaltzen dituztela pertsona osasuntsuekin alderatuta. Hori dela eta, gero eta garrantzia gehiago ematen ari zaio mikrobiotaren azterketari osasun mentaleko profesionalen zein pazienteen artean [21].

Honekin lotuta, 2015. urteko ikerketa batean ondorioztatu zen depresioa zuten pazienteen heste mikrobiotaren disbiosia erlazionatuta zegoela BDNF maila baxuekin, eta *Firmicutes* filumeko *Faecalibacterium* maila altuak erlazionatuta zeudela sintoma depresiboen larritasunarekin [18].

Urte berean Txinan burututako ikerketa batean 18 eta 40 urte bitarteko 46 paziente depresiboen eta 30 kontrol osasuntsuen heste mikrobiotak alderatu ziren. Horretarako, odol zein gorotz laginak aztertu ziren eta lortutako emaitzak bioinformatika eta estatistika erabilia aztertu ziren. Ezberdintasun nabarmenak ikusi ziren bi taldeen artean mikrobiotako hiru filum ugarietan: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, eta *Proteobacteria*. Ikerketa honen arabera, depresioa daukaten pazienteetan *Firmicutes*en mailak nabarmen gutxituta daude, eta *Bacteroidetes* eta *Proteobacteriaren* mailak igota. Desberdintasunak behatu ziren *Fusobacteria* eta *Actinobacteria* filumetan ere. Laburbilduz, estatistikoki esanguratsuak ziren 11 desberdintasun behatu ziren bakterio familiei dagokionez paziente depresiboen eta kontrolen mikrobiotan. *Acidaminococcaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Fusobacteriaceae*,

*Porphyromonadaceae*, eta *Rikenellaceae* familien maila erlatiboak nabarmenki altuagoak ziren gaixoen mikrobiotan, eta *Bacteroidaceae*, *Erysipelotrichaceae*, *Lachnospiraceae*, *Prevotellaceae*, *Ruminococcaceae*, eta *Veillonellaceae* mailak aldiz nabarmenki baxuagoak ziren gaixo hauetan [12].

Duela gutxi burututako ikerketa batean, 2020. urtean, ikusi zen depresioa zein nahasmen bipolarra duten pazienteen heste mikrobiota desberdina zela talde kontrolarekin alderatuta. Ikerketa honetan, aurrekoan ez bezala, *Bacteroidaceae* familia depresioarekin erlazionatu zen, eta *Lachnospiraceae*, *Prevotellaceae* eta *Ruminococcaceae* familien mailak nahasmen bipolarrarekin erlazionatu ziren. Bestalde, 2020ko meta-analisi batean ikusi zen *Coprococcus* eta *Faecalibacterium* generoetako bakterioen mailak gutxituta daudela depresioa duten pazienteetan kontrolekin alderatuta, eta sintoma hauek hobetu egin direla probiotikoen administrazioaren ondoren [18].

Hesteetako bestelako gaixotasunak, hala nola, hesteetako hantura gaixotasuna, oso erlazionatuta daude gaixotasun psikiatrikoekin, depresioarekin, besteak beste. Hesteetako hantura izeneko gaixotasuna gaixotasun gastrointestinal kroniko bat da, bi azpimota dituena: Crohn gaixotasuna eta kolitis ultzerosoak. Gaixotasun honetan depresio eta antsietate kormobilitate tasa altua dago, eta gainera, sintoma psikiatrikoen intentsitatea bi aldiz handiagoa izaten da kontrolekin alderatuta [36]. Gai honekin lotuta gainera, 2019ko Suitzako kohorte ikerketa batean hesteetako hantura gaixotasuna zuten 171 pazienteen artean ikusi zen sintoma depresibo, antsioso eta estres sintomak altuagoak zirela mikrobiotako dibertsitatea zenbat eta baxuagoa izan [37].

Mikrobiotako fenotipo batzuk depresioarekin erlazionaturik egon daitezkelaren hipotesia indartzen da transplante fekalen eragina aztertzerakoan. Animalietan burututako bi ikerketa desberdinetan karraskari desberdinei emaile osasuntsu eta depresioa pairatzen zuten gizakien materia fekalaren transplantea gauzatu zitzairen. Ikerketa batean, GF saguak erabili ziren eta bestean antibiotikoen erabileraz mikrobiota deuseztatu zitzairen arratoiak. Bi eruedetan gaixo depresiboen gorotza jaso zituztenek sintoma depresibo nabarmenak erakutsi zituzten, hala nola anhedonia, portaera antsiosoak eta triptofanoaren metabolismoko alterazioak, bai eta emailearen antzeko mikrobiota [38].

Kontuan hartuta ikerketa hauen emaitzak eta jaioberriek gurasoen mikrobiota jasotzen dutela modu bertikal zein horizontalean, pentsa genezake gurasoengandik haurretara depresioa transmititu daitekeela. Hala ere, hau frogatu gabeko hipotesia da. Bestalde, antibiotikoen eragina heste mikrobiotan aipatu beharra dago. Farmako hauek bakterio patogenoez gain mikrobiotako partaideak ere hiltzen dituzte, modu honetan mikrobiota-hestegarun ardatzean disfunzio bat eraginez. Honekin lotuta, behatu da antibiotiko-terapia jaso duten pazienteek

aukera gehiago dituztela depresioa bezalako gaixotasun psikiatrikoak pairatzeko. Depresioa pairatzeko arrisku hau dosi- eta denbora-menpekoa dela ikusi da. Hau da, depresioa pairatzeko arriskua positiboki erlazionatuta dago antibiotikoen erabilera denbora eta erabiltzen den dosiarekin, eta handitutako arrisku honek bertan jarraitzen du antibiotikoak jaso eta hamar urtera. Hari berdinetik jarraituz, ikusi da bizitzako lehen urtean antibiotikoak hartu dituzten umeei arrisku handiagoa dutela depresioa pairatzeko beraien heldutasunean. Animaliekin eginiko entseguetan antzeko emaitzak behatu dira [38].

Laburbiltzeko, gaixo depresiboen heste mikrobiotan aldaketa nabarmenak behatu dira gaixotasun psikiatrikoak ez dauzkaten kontrolekin alderatuta. Depresioa daukaten pazienteetan, filum mailan *Bacteroidetes* eta *Proteobacteria* mailak handituta daude, eta aldiz *Firmicutes* mailak gutxituta. Familia mailan, *Prevotellaceae* mailak handituta daude, eta genero mailan, *Prevotella* mailak handituta daude eta *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Lactobacillus* eta *Bifidobacterium* murriztuta. Animaliekin eginiko ikerketetan antzeko emaitzak lortu dira ere, ondorio hauei indarra ematen dioena [38]. Emaitza guzti hauek kontuan hartuta, demostratuta geratzen da depresioa mikrobiotako fenotipo zehatz batzuekin erlazionatuta dagoela, eta ikerketa gehiago beharrezkoak direla erlazio hauek hobeto ezagutzearren.

### **3.5. Heste mikrobiotaren modulazioa depresioaren tratamendurako eta prebentziorako**

Depresio nagusiaren prebalentzia kontuan hartuta, honen prebentzioa eta tratamendu eraginkorra aurkitzea azken urteotako helburu nagusienetakoa da osasun profesionalen artean. Ez bakarrik gaixoen bizi kalitatean duen eragin negatiboagatik, bai eta gaixotasunarengatik ematen diren galera ekonomikoengatik ere.

Aurretik aipatu den bezala, neurotransmisoreak dietaren bidez hartutako elikagaietatik abiatuta sintetizatzen dira. Baita ikusi da ere mikrobiotaren konposaketa erlazionatuta dagoela gizabanakoaren osasun mentalarekin. Bi puntu hauek kontuan hartuta, pentsatzekoa da dietaren bidez arindu ditzakegula sintoma depresiboak. Honekin lotuta, azken urteotan gero eta ebidentzia gehiago daude dietaren kalitatea eta osasun mentala erlazionatzen dituztenak. Dieta osasuntsu bezala kontsideratzen da itsaskiak, oliba olioia, zereal osoak, frutak eta barazkiak barne hartzen dituenak, eta gantz saturatu eta azukre finduen kontsumo baxua duena. Alde batetik, dieta osasuntsu batek depresioa pairatzetik babesten gaitu, eta bestetik dieta ez osasuntsu batek depresioaren sintomatologia okertu dezake. Dieta osasuntsu bateko elikagaien hanturaren aurkako propietateek monoaminen mailak igo ditzakete, eta hauek emozioen gain eragin zuzena dute. Izan ere, hantura

eragiten duten zitokinek monoaminen mailak gutxitu ditzakete [39]. Dietaren modulazioaren eraginak aztertu ziren 2017. urteko ikerketa batean. Bertan, klinikoki esanguratsuak ziren sintoma depresiboak zituzten pazienteei dieta mediterraneoan oinarritutako elikadura bat eman zitzaion, eta 12 aste ondoren sintomen hobekuntza nabarmen bat izan zuten kontrolekin alderatuta [40].

Nutrizio-psikiatriako Nazioarteko Ikerketa Elkarteak (*International Society for Nutritional Psychiatry Research*, ISNPR) 2015. urtean nabarmendu zuen nutrienteetan oinarritutako elikagai osagarrien (nutrazeutikoak) beharra depresioa pairatzen duten gaixoetan. Elkarte honek elikagai hauen dietako kontsumoa bultzatzen du, baina baita garrantzia ematen dio ere nutrazeutikoen preskripzioari bai monoterapiari zein farmakoterapiarekin konbinatuta. Izan ere, terapia konbinatu batek emaitzen hobekuntzaz gain eragin desiragaitzak murriztu ditzake farmakoen kontzentrazio baxuago bat erabiltzean [41].

Heste mikrobiotari dagokionez, gantz azido poliinsaturatuen ingestak hesteetako bifidobakterioen ugaltzea eragiten duela demostratu da. Bifidobakterio hauek oligosakaridoen hartzidura gauzatzen dute, hartzidura horretatik SCFAk lortuz [20]. SCFA hauen ondorioz, aurretik aipatu bezala, hanturaren aurkako zitokinen proliferazioa ematen da bide neuro-endokrinoan eraginez eta horrela sintoma depresiboak apalduz [4].

Probiotikoen erabilera ere ikertu da depresioaren tratamendurako. Gehien erabili diren probiotikoak *Lactobacillus*, depresioa daukaten pazienteetan gutxitua dagoena, zein *Bifidobacteria* generoetakoak izan dira. Ikerketa ugari burutu dira karraskarietan probiotikoen erabilerak duen eraginak aztertzeko eta emaitza positiboak lortu dira (**3. Taula**) [4].

**3. Taula.** Probiotikoen eragin antidepresiboa aztertzeko karraskarietan egindako entseguak [4].

Probiotikoa	Prozedura	Ebidentzia klinikoak
<i>Bifidobacterium breve</i> 1205	BALB arratoietan eguneko probiotiko gehigarria sei astez.	Antsietate mailak jaisten dira alturako labirintuaren frogan.
<i>Lactobacillus helveticus</i> NS8	Sprague-Dawley arratoi helduei eguneroko probiotiko eta zitalopram gehigarria denbora tarte estresagarri batean zehar.	Antsietate, depresio eta disfunzio kognitiboaren sintomen hobekuntza, zitalopramaren erantzun berdinekin edo hobetoekin.
<i>Bifidobacterium longum</i> 1714	BALB saguei sei astez eguneroko gehigarria.	Portaera antidepresiboa bultzatzen du buztanetik esekitutako frogan.

<b><i>Lactobacillus acidophilus, B. bifidum, L. salivarius, L. bulgaricus</i></b>	BALB saguei bi asteko probiotiko eta zitalopram gehigarria.	Portaera antidepresiboa bultzatzen du buztanetik esekitutako frogan, zitalopramaren antzeko erantzunak lortuz.
<b><i>Commercial probiotic formulation Ecologic® Barrier and Ecologic® Barrier eta B. breve W25, B. longum W108, L. helveticus W74, L. rhamnosus W71</i></b>	FSL eta FRL arratoi helduei bederatzi asteko gehigarria.	Bi produktuekin emaitza berdintsuak lortu ziren. Antsietate mailak jaitsi ziren alturako labirintuaren frogan, baina ez dira kognizio, lokomozio edo portaera depresiboaren gaineko eraginak murrizten.

Gizakietan ere burutu dira entsegu klinikoak probiotikoen eragina aztertzeko. Adibidez, 2019ko entsegu kliniko batean 28 partaidek probiotikoak (*Lactobacillus* eta *Bifidobacteria*) hartu zituzten, 27 partaidek prebiotikoak (galaktooligosakaridoak) eta 26 partaidek plazeboak. Zortzi asteren ondoren probiotikoak jasotzen ari ziren taldekoek Beck-en depresioaren inbentarioan puntuazioaren jaitsiera nabarmena izan zuten (18.25tik 9ra) plazeboarekin (18.75tik 15.55ra) eta prebiotikoekin (19.43tik 14.14ra) alderatuta [42]. Horrez gain, konposaketa berdineko probiotikoen administrazioa jarraitu zen zortzi astez neke kronikoa duten pazienteetan, eta hauetan antsietate sintomak hobetzea lortu zen. Gainera, banako osasuntsuetan ikusi da probiotikoen administrazioak amorruren, depresioaren eta antsietatearen somatizazioan lagundu dezakeela [4].

Probiotikoekin jarraituz, 2021ko ikerketa batean depresioa zeukaten eta antidepresiborik hartzen ez zuten pazienteei *Lactobacillus helveticus* R0052 eta *Bifidobacterium longum* R0175-ez osatutako probiotikoak administratu zitzaizkien. Pazienteen egoera aztertu zen tratamenduaren hasieran, lau astetara eta 8. astean. Lortu ziren emaitzetan ikusi zen 4. asterako antsietate sintomak hobetu zirela eta baita loaren kalitatea 8. asterako ere [43].

Bestalde, lehen aipatu bezala, hesteetako hanturazko gaixotasuna eta gaixotasun psikiatrikoak erlazionatuta daude. Honekin lotuta, 2017. urteko martxoaren eta irailaren bitartean Gulhane ikerketa eta trebakuntza ospitaleko gastroenterologia klinikan, Turkian, hesteetako hanturazko gaixotasuna zuten 10 gaixoen artean ikerketa bat burutu zen. Hauei, hasiera batean elkarrizketa bat gauzatu zitzaien beraien egoera aztertzeko, eta ondoren kolonoskopia bat egin zitzaien. Kolonoskopiatik hilabete batera gaixoei transplante fekala

burutu zitzaien. Materia fekal hori gizabanako osasuntsuetatik zetorren, gaixotasun somatiko edo psikiatrikorik ez zutenengandik, eta medikaziorik hartzen ez zutenengandik. Transplante fekala jaso eta hilabete batera beste kolonoskopia bat egin zitzaien gaixoei. Trataturako pazienteetatik, lauren kasuan ez zen hobekuntza esanguratsurik behatu, baina beste sei gaixoetan ultzeren, polipoen, fistularen eta koloneko fisuren hobekuntza nabarmena behatu zen. Sintoma psikiatrikoak dagokienez, hauen hobekuntza behatu zen gaixoetan [36]. 2018. urtean ere antzeko ikerketa bat burutu zen Japonian. Ikerketa honetan, hesteetako hanturazko gaixotasuna zeukaten 17 partaideek transplante fekala jaso ondoren sintoma psikiatrikoen hobekuntza bat izan zuten, baita sintoma fisikoetan aldaketarik izan ez zuen gaixo batek ere [44]. Modu honetan demostratuta geratzen da transplante fekala onuragarria izan daitekeela hesteetako hanturazko gaixotasunean bai sintoma somatiko zein psikiatrikoen hobekuntzarako.

Azkenik, ikusi da autismoaren sintomen intentsitatea zuzenki erlazionaturik dagoela sintoma gastrointestinalekin. Hori dela eta, azken urteotan gero eta ikerketa gehiago zuzendu dira probiotikoek autismoan duten eragina aztertzerako. Autismoa zeukaten umeekin burututako ikerketa batean, *Lactobacillus acidophilus* probiotikoaren suplementazioa eman zitzaien umeek sintomen hobekuntza bat izan zutela behatu zen [45].

Laburbiltzeko, heste mikrobiotaren modulazioak eraginkortasunak aurkeztu ditu depresioaren tratamenduan zein honen prebentzioan. Alde batetik dieta osasuntsu bat mantentzearen garrantzia nabarmendu behar da, ez bakarrik neurotransmisoreak dietatik eskuratutako lehengaietatik sintetizatzen direlako, bai eta dietaren bidez hesteko mikroorganismo komentsalen proliferazioa eragin daitekeelako, horrela hanturaren aurkako eraginak lortuz. Bestalde, probiotikoaren erabilera emaitza positiboak erakusten ditu bai depresioa zein antsietatea bezalako gaixotasunetan edo bestelako gaixotasun batzuetan (autismoa edo Crohn gaixotasuna, adibidez). Azkenik, ikusi den bezala probiotikoaren garrantzia nabarmentzen da prebiotikoaren aurretik.

#### **4. ONDORIOA**

Gero eta ikerketa gehiago ari dira zuzentzen giza heste mikrobiota aztertzerako eta honen eragina aztertzerako, ez bakarrik depresio nagusian, baita beste gaixotasun desberdinetan ere. Ikusi da giza mikrobiota oso erlazionaturik dagoela mota askotako gaixotasunekin, eta hura izan daitekeela gaixotasun hauek prebenitzeko zein tratatzen laguntzeko puntu garrantzitsu bat. Garrantzitsua da nabarmentzea egindako ikerketa gehienak animalia ereduetan egin

direla, eta gizakietan egindako ikerketa ugari zailak direla modu zuzen batean interpretatzeko, izan ere entsegu kliniko desberdinetan ez dira esklusio parametro berdinak jarraitu. Guzti honekin, gaur egun oraindik ez dugu zehazki ezagutzen gizakion heste mikrobiotaren konposaketa, eta gainera nabarmendu behar da gizabanakoen artean desberdintasun ugari aurkitzen direla. Horrez gain, mikroorganismo bakoitzaren garrantzia eta hauek duten eragina zehaztu gabe dago oraindik. Izan ere, ikerketa batzuetan *Bacteroidaceae* familia depresioa duten pazienteetan ugariagoa dela ikusi da eta beste batzuetan, aldiz, gutxituta dagoela.

Ikusi da garunaren eta heste mikrobiotaren artean ematen den komunikazioa bide desberdinen bidez ematen dela: bitartekari immunologikoen bidez zein metabolito desberdinen produkzioan eraginez (serotonina edo kinurenina, adibidez). Modu honetan, mikrobiota depresio nagusiarekin zuzenki erlazionatuta dagoela demostratzen da. Zentzu honetan, mikrobiotaren modulazioaren interesa azpimarratu behar da. Ikusi den bezala, mikrobiotaren konposaketaren aldaketak depresio nagusian eragin zuzena dute, eta konposaketa hau exogenoki aldatu dezakegu dietaren zein probiotikoen erabileraren bidez. Beraz, mikrobiotaren manipulazioa gauzatuz depresioa pairatzen duten gaixoen egoeran eragin positibo bat gauzatu genezake.

Bestalde, ikerketa hauekin lorturiko informazioa osasun arloko profesionaleri eta populazio orokorrari helaraztea garrantzitsua da, eta gradu amaierako lan honetan egindako bilaketa aurrerapauso bat izan daiteke bide honetan.

Azkenik, azpimarratzekoa da ikerketa gehiagoren beharra giza heste mikrobiotaren funtzionamendua eta garunarekin dituen komunikazio sistemak sakonki ezagutzeko. Izan ere, orain arte lortutako emaitzak positiboak izan arren, klinikan aplikatzeko oraindik informazio gehiago izatea beharrezkoa da.



## 5. BIBLIOGRAFIA

- [1] Depresión [Internet]. Who.int [2022ko azaroaren 11an eskuratua]. Eskuragarri: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- [2] Encuesta Europea de Salud en España 2020. [internet]. Gob.es. [2022ko azaroaren 11an eskuratua]. Eskuragarri: [https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/EncuestaEuropea2020/EESE2020\\_inf\\_evol\\_princip\\_result.pdf](https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/EncuestaEuropea2020/EESE2020_inf_evol_princip_result.pdf)
- [3] La salud mental en la pandemia: lo que dicen las encuestas. [Internet]. Boletín informativo del Instituto Nacional de Estadística. INE.es [2023ko urtarrilaren 7an eskuratua]. Eskuragarri: [https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es\\_ES&c=INECifrasINE\\_C&cid=1259953225445&p=1254735116567&pagename=ProductosYServicios%2FINECifrasINE\\_C%2FPYSDetalleCifrasINE](https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INECifrasINE_C&cid=1259953225445&p=1254735116567&pagename=ProductosYServicios%2FINECifrasINE_C%2FPYSDetalleCifrasINE)
- [4] García A, S, Quintela Antolinez S, Furundarena IH, Uranga SA, Sevillano AB, et al. Enfermedades mentales y nutrición saludable. Nuevas alternativas para su tratamiento. Revisión Rev Esp Nutr Comunitaria 2021;27(1).
- [5] Defunciones por causas (lista reducida) por sexo y grupos de edad [Internet]. INE.es [2023ko urtarrilaren 6an eskuratua]. Eskuragarri: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=14819>
- [6] Number of deaths by cause [Internet]. Our World in Data. [2022ko azaroaren 13an eskuratua]. Eskuragarri: <https://ourworldindata.org/grapher/annual-number-of-deaths-by-cause>
- [7] Cruzblanca Hernández H, Lupercio Coronel P, Collas Aguilar J, Castro Rodríguez E. Neurobiología de la depresión mayor y de su tratamiento farmacológico. Salud mental 2016;39(1):47-58
- [8] Reinoso Suárez F. Neurobiología de los circuitos neuronales implicados en la depresión. An R Acad Nac Med 2012(1):75-101.
- [9] Más del 60% de los pacientes en tratamiento para la depresión o ansiedad presenta problemas de adherencia al tratamiento [Internet]. Farmaceuticos.com. 2023ko urtarrilak 7an eskuratua]. Eskuragarri: <https://www.farmaceuticos.com/noticias/mas-del-60-de-los-pacientes-en-tratamiento-para-la-depresion-o-ansiedad-presenta-problemas-de-adherencia-al-tratamiento/>

- [10] SEFAC (Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria). Plan de adherencia al tratamiento. 2016
- [11] Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology (New York, N.Y. 1943)* 2021 Apr;160(5):1486-1501.
- [12] Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun* 2015;48:186-194.
- [13] Garza-Velasco R, Garza Manero SP, Perea-Mejía LM. Microbiota intestinal: aliada fundamental del organismo humano. *Educación química* 2021;32(1):10-19.
- [14] Bibbò S, Ianiro G, Giorgio V, Scaldaferrì F, Masucci L, Gasbarrini A, et al. The role of diet on gut microbiota composition. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(22):4742–9.
- [15] Wang H, Wang Y. Gut Microbiota-brain Axis. *Chinese Medical Journal* 2016 -10-05;129(19):2373.
- [16] Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano G, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms* 2019;7(1).
- [17] D'Amelio P, Sassi F. Gut Microbiota, Immune System, and Bone. *Calcif Tissue Int* 2018;102(4):415-425.
- [18] Chang L, Wei Y, Hashimoto K. Brain–gut–microbiota axis in depression: A historical overview and future directions. *Brain Research Bulletin* 2022;182:44.
- [19] Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ* 2018 -06-13.
- [20] Hills RD, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients* 2019 -07-16;11(7).
- [21] Butler MI, Mörkl S, Sandhu KV, Cryan JF, Dinan TG. The Gut Microbiome and Mental Health: What Should We Tell Our Patients?: Le microbiote Intestinal et la Santé Mentale : que Devrions-Nous dire à nos Patients? *Can J Psychiatry* 2019;64(11):747.
- [22] Icaza-Chávez ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Revista de Gastroenterología de México* 2013;78(4):240-248.

- [23] Huang F, Wu X. Brain Neurotransmitter Modulation by Gut Microbiota in Anxiety and Depression. *Frontiers in cell and developmental biology* 2021;9:649103.
- [24] Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain research* 2018 Aug 15;;1693(Pt B):128-133.
- [25] Sebastián JJ, D, Sebastián Sánchez B. Serotonin and the two brains: Conductor of orchestra of intestinal physiology and mood Role in irritable bowel syndrome *MEDICINA NATURISTA* · 2018; Vol. 12 · Nº 2. *MEDICINA* 2018;12:1576.
- [26] Williams B, Van Benschoten A, Cimermancic P, Donia M, Zimmermann M, Taketani M, et al. Discovery and Characterization of Gut Microbiota Decarboxylases that Can Produce the Neurotransmitter Tryptamine. *Cell Host & Microbe* 2014 Oct 08;;16(4):495-503
- [27] Gao K, Mu C, Farzi A, Zhu W. Tryptophan Metabolism: A Link Between the Gut Microbiota and Brain. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)* 2020 May 01;;11(3):709-723.
- [28] Roth W, Zadeh K, Vekariya R, Ge Y, Mohamadzadeh M. Tryptophan Metabolism and Gut-Brain Homeostasis. *IJMS* 2021 -03-15;22(6).
- [29] Császár-Nagy N, Bob P, Bókkon I. A Multidisciplinary Hypothesis about Serotonergic Psychedelics. Is it Possible that a Portion of Brain Serotonin Comes From the Gut? *Journal of integrative neuroscience* 2022 Aug 31;;21(5):148.
- [30] Olguin HJ, Guzman DC, Garcia EH, Mejia GB. The Role of Dopamine and Its Dysfunction as a Consequence of Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2015 Dec 06;;2016:9730467-13.
- [31] Belujon P, Grace AA. Dopamine System Dysregulation in Major Depressive Disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2017 Dec 01;;20(12):1036-1046.
- [32] Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, Hauser DN, Bittencourt JC, Correa RG. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cell Mol Neurobiol* 2019 Jan 31;;39(1):31-59.
- [33] Yu KB, Hsiao EY. Roles for the gut microbiota in regulating neuronal feeding circuits. *The Journal of clinical investigation* 2021 May 17;;131(10).
- [34] González-Arancibia C, Urrutia-Piñones J, Illanes-González J, Martínez-Pinto J, Sotomayor-Zárate R, Julio-Pieper M, et al. Do your gut microbes affect your brain dopamine? *Psychopharmacology* 2019 May 01;;236(5):1611-1622.

- [35] Lukić I, Ivković S, Mitić M, Adžić M. Tryptophan metabolites in depression: Modulation by gut microbiota. *Frontiers in behavioral neuroscience* 2022 Sep 12,;16:987697.
- [36] Kiliñçarslan S, Evrensel A, Md A, Prof. Original. *Actas Esp Psiquiatr* 2020;48(1):1.
- [37] Järbrink-Sehgal E, Andreasson A. The gut microbiota and mental health in adults. *Current opinion in neurobiology* 2020 Jun;62:102-114.
- [38] Liang S, Wu X, Hu X, Wang T, Jin F. Recognizing Depression from the Microbiota–Gut–Brain Axis. *IJMS* 2018 -05-05;19(6).
- [39] Lai JS, Hiles S, Bisquera A, Hure AJ, McEvoy M, Attia J. systematic review and meta-analysis of dietary patterns and depression in community-dwelling adults. *The American journal of clinical nutrition* 2014;99(1):181-197.
- [40] Kris-Etherton PM, Petersen KS, Hibbeln JR, Hurley D, Kolick V, Peoples S, et al. Nutrition and behavioral health disorders: depression and anxiety. *Nutrition reviews* 2021 Feb 11,;79(3):247-260.
- [41] Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN, Paul Amminger G, Balanzá-Martínez V, Freeman MP, et al. International Society for Nutritional Psychiatry Research consensus position statement: nutritional medicine in modern psychiatry. *World Psychiatry* 2015 -09-25;14(3):370.
- [42] Kazemi A, Noorbala AA, Azam K, Eskandari MH, Djafarian K. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clin Nutr [Internet]*. 2019 [2022ko abenduaren 6an eskuratua];38(2):522–8. Eskuragarri: [https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(18\)30161-4/fulltext](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(18)30161-4/fulltext)
- [43] Chudzik A, Orzyłowska A, Rola R, Stanisz GJ. Probiotics, Prebiotics and Postbiotics on Mitigation of Depression Symptoms: Modulation of the Brain–Gut–Microbiome Axis. *Biomolecules (Basel, Switzerland)* 2021 Jul 07,;11(7):1000.
- [44] Kurokawa S, Kishimoto T, Mizuno S, Masaoka T, Naganuma M, Liang KC, Kitazawa M, et al. The effect of fecal microbiota transplantation on psychiatric symptoms among patients with irritable bowel syndrome, functional diarrhea and functional constipation: An open-label observational study. *J Affect Disord*. 2018;235:506-12.
- [45] Sivamaruthi BS, Suganthy N, Kesika P, Chaiyasut C. The Role of Microbiome, Dietary Supplements, and Probiotics in Autism Spectrum Disorder. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020 Apr 12,;17(8):2647.