

Journal Pre-proof

“Pseudoneurotransmission” and gut microbiome – brain communication in neuropsychiatric disorders

Christos Ch. Liapis

DOI: <https://doi.org/10.22365/jpsych.2024.024>

To appear in: Psychiatriki Journal

Received date: 22 March 2024

Accepted date: 9 December 2024

Please cite this article as: Christos Ch. Liapis, “Pseudoneurotransmission” and gut microbiome – brain communication in neuro-psychiatric disorders, Psychiatriki (2024), doi: <https://doi.org/10.22365/jpsych.2024.024>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published during the production process, errors, may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ

«Ψευδονευροδιαβίβαση» και επικοινωνία εντερικού μικροβιώματος-εγκεφάλου, στις νευρολογικές και ψυχιατρικές παθήσεις

Χρίστος Χ. Λιάπης¹⁻⁴

1. Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη
2. Κέντρο Θεραπείας Εξαρτημένων Ατόμων, Αθήνα
3. Επιτροπή Εμπειρογνομόνων Δημόσιας Υγείας, Αθήνα
4. Πανεπιστήμιο Philips της Κύπρου, Λευκωσία

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΡΘΡΟΥ: Παραλήφθηκε 22 Μαρτίου 2024 / Αναθεωρήθηκε 19 Νοεμβρίου 2024 / Δημοσιεύθηκε Διαδικτυακά 15 Δεκεμβρίου 2024

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το ποικιλόμορφο συμβιωτικό εντερικό μικροβίωμα (GM), δηλαδή βακτήρια εποικίζοντα τον πεπτικό σωλήνα, υφίσταται αλλαγές στην πάροδο της ηλικίας, καθώς ο αριθμός και η ποικιλία τους μειώνονται σημαντικά. Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι να φωτίσει αμφίδρομα νευροανοσολογικά μονοπάτια που προσδιορίζουν τον ρόλο της δυσβίωσης του GM ως αίτιο αλλά και ως παρεπόμενο πολλών νευροεκφυλιστικών παθήσεων του ΚΝΣ, όπως η νόσος του Alzheimer (AD) και η νόσος του Parkinson (PD), αλλά και συμπεριφορικών και ψυχιατρικών παθολογικών καταστάσεων όπως καταθλιπτικές και αγχώδεις διαταραχές, σχιζοφρένεια και το φάσμα του αυτισμού (ASD). Η δυσβίωση φαίνεται να αποτελεί μοντέλο “απατηλής” μίμησης μορίων του ξενιστή, προκαλώντας μη φυσιολογική αναδίπλωση (“δυσδίπλωση”) και παθολογικές συσσωματώσεις του Αβ-πεπτιδίου (ενέχεται στην παθολογία της AD) ή της α-συνουκλεΐνης (ενέχεται στην παθολογία της PD) οδηγώντας στη συνακόλουθη διασπορά και εξάπλωσή τους μέσω του άξονα έντερο-εγκέφαλος, επιφέροντας ενεργοποίηση κυττάρων της μικρογλοίας. Ρυθμίζοντας τη μυελίνωση στον προμετωπιαίο φλοιό (PFC), περιοχή κρίσιμη για τις διεργασίες της συμπεριφοράς, της πρόβλεψης και της λήψης αποφάσεων, ο άξονας μικροβίωμα/έντερο-εγκέφαλος επηρεάζει τη διάθεση και την κοινωνική συμπεριφορά, καθώς η μείζονα καταθλιπτική διαταραχή έχει συνδεθεί με διαταραχές στη λευκή ουσία εξαιτίας δυσρύθμισης στην έκφραση του σχετιζόμενου με τη μυελίνη mRNA στην περιοχή αυτή. Το GM παρουσιάζει επίσης αλλαγές σε ασθενείς με ψύχωση, σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες, ενώ η αντιψυχωτική φαρμακοθεραπεία μπορεί να επιφέρει μείωση της ποικιλομορφίας του. Το πνευμονογαστρικό νεύρο, ως βασικό στοιχείο του Παρασυμπαθητικού Νευρικού Συστήματος στη ρύθμιση ανοσολογικών αποκρίσεων, μπορεί να «εντοπίσει» μεταβολίτες του μικροβιώματος και, δια προσαγωγών νευρικών απολήξεων, μεταφέρει αυτήν την εντερική πληροφορία στο ΚΝΣ, ως επί «ψευδονευροδιαβίβασης». Πολλαπλασιάζεται, λοιπόν, το ενδιαφέρον για βασισμένες στο μικροβίωμα θεραπείες, καθώς τα ψυχοβιωτικά φαίνεται ότι δρουν με ευεργετικό τρόπο σε πολλές διαταραχές του ΚΝΣ. Πρόκειται για στελέχη προβιωτικών – πρεβιωτικών, ικανά να επηρεάζουν τον άξονα έντερο-εγκέφαλος. Αλλαγές του τρόπου ζωής, όπως διαιτητικές παρεμβάσεις, μέσω της λήψης ψυχοβιωτικών που ενισχύουν το GM στην παραγωγή χρήσιμων μεταβολιτών, ασκώντας επωφελή δράση στην εντερική διαπερατότητα, τη νοητική λειτουργία και την ανοσία, μπορούν να αποτελέσουν χρήσιμες, μελλοντικές ερευνητικές-θεραπευτικές κατευθύνσεις αλλάζοντας ριζικά το «επιστημολογικό παράδειγμα» πρόληψης-αντιμετώπισης μειζόνων νευροψυχιατρικών διαταραχών.

ΛΞΞΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Εντερικό μικροβίωμα, ψυχική υγεία, ψυχιατρικές διαταραχές, νευρολογικές διαταραχές, ψευδονευροδιαβίβαση.

Επιμελητής συγγραφέας: Χρίστος Χ. Λιάπης, Κέντρο Θεραπείας Εξαρτημένων Ατόμων, Γραφείο Προέδρου - Σορβόλου 24 – 4^{ος} όροφος, 11636, Αθήνα, Email: chliapis@yahoo.gr

Εισαγωγή

Η ανάπτυξη ενός υγιούς και λειτουργικού εγκεφάλου εξαρτάται από «γεγονότα κλειδιά», πριν αλλά και μετά τη γέννηση, όπως τα μοριακά σήματα του εντέρου,¹⁻² προερχόμενα από το εντερικό μικροβίωμα (gut microbiome, GM), δηλαδή από συμβιωτικά βακτήρια που εποικίζουν τον πεπτικό σωλήνα ξεπερνώντας τα 10.000.000.000.000.²

Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν τον ρυθμιστικό ρόλο του GM στην ανάπτυξη και τη λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος (central nervous system, CNS) μέσω ανοσολογικών, ενδοκρινικών και νευρωνικών διαδρομών, αποκαλύπτοντας την ανάγκη ενδεδειγμένης εξέτασης της σχέσης του με νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές.³ Οι αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στο GM, το εντερικό επιθήλιο και τον εγκέφαλο αποτυπώνουν τα μονοπάτια αμφίδρομης επικοινωνίας ανοσολογικών, νευροανατομικών και νευροενδοκρινικών διαδρομών.⁴

Αναδεικνύοντας, λοιπόν, τις πολυεπίπεδες αλληλεπιδράσεις GM-εγκεφάλου, τόσο σε ανθρώπους, όσο και σε ζωικά μοντέλα, ξεδιπλώνονται μονοπάτια «μικροβιακά» και του «ξενιστή» που ρυθμίζουν αυτές τις «συνδέσεις», προσεγγίζοντας, έτσι, από καινούριους δρόμους συμπεριφορικές, ψυχιατρικές και νευροεγκεφαλολογικές διαταραχές όπως:

- οι καταθλιπτικές και οι αγχώδεις διαταραχές⁵⁻¹⁶
- οι διαταραχές από το φάσμα του αυτισμού (ASD)¹⁴⁻²⁶
- η σχιζοφρένεια^{15, 16, 26-30}
- η νόσος του Parkinson (PD)^{16,31,32-36,37,38} και η νόσος του Alzheimer (AD).^{39-43,14,16}

Θεραπευτικές πρακτικές οι οποίες στοχεύουν στο GM ίσως έχουν τη δυνατότητα να σταματήσουν την εξέλιξη των νευροεγκεφαλολογικών διαταραχών, όπως η AD, η PD, η πλάγια μυατροφική σκλήρυνση και η νόσος του Huntington.⁴⁴

Το πνευμονογαστρικό νεύρο (vagus nerve, VN), το ανοσοποιητικό σύστημα (immunological system, IS), βακτηριακοί μεταβολίτες και προϊόντα, αποτελούν μερικούς μόνον από τους «συνδέσμους» που αναδεικνύουν τον άξονα GM-εγκεφάλου (gut/microbiome brain axis, GBA) σε αμφίδρομο ρυθμιστή των διαδρομών σηματοδότησης ανάμεσα στο CNS και τη γαστρεντερική οδό. Ο GBA συνδέει περιοχές του εγκεφάλου που ρυθμίζουν νοητικο-συναισθηματικές λειτουργίες με περιφερικές δραστηριότητες του εντέρου⁴⁵ (**Εικόνα 1**).

Το GM διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε διαδικασίες, όπως ο σχηματισμός του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (blood brain barrier, BBB),¹ η μυελίνωση (που διαταράσσεται π.χ. στην πολλαπλή σκλήρυνση),^{2,46,47} η νευρογένεση^{48,49} και η ωρίμανση-διακλάδωση της μικρογλοίας.^{50,51,52}

Οι αξονικές προβολές του προμετωπιαίου φλοιού (prefrontal cortex, PFC) μπορεί να υφίστανται καθυστερημένη μυελίνωση στην τρίτη δεκαετία ζωής, δημιουργώντας ευαλωτότητα σε παράγοντες, όπως οι μικροβιακοί μεταβολίτες. Ελέγχοντας τη μυελίνωση στον PFC, όπου εδράζεται η ικανότητα πρόβλεψης και λήψης αποφάσεων, ο GBA επηρεάζει την κοινωνική συμπεριφορά, συμπεριλαμβανομένων των μνημονικών αναστοχασμών (reflections),⁴⁵ ενώ έχει αναδειχθεί ο αντίκτυπος της σύνθεσης του GM και σε νοητικά πεδία όπως αυτό της λήψης αποφάσεων.^{45,53}

Αυτό είναι αξιοσημείωτο, καθώς η μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (MDD) έχει συνδεθεί με αλλαγές στην έκφραση του σχετιζόμενου με τη μυελίνη mRNA στη λευκή ουσία

του PFC.^{54,55} Αλλά και σε ζωικά μοντέλα, με όρους κυτταρο-αρχιτεκτονικής, τα ελεύθερα μικροβίων (germ free, GF) ποντίκια παρουσιάζουν υψηλότερη έκφραση γονιδίων σχετιζόμενων με τη μυελίνωση και τη μυελινική πλαστικότητα αλλά και με την αξονική υπερμυελίνωση στον PFC,^{55,56} την ίδια στιγμή που προτείνεται σύνδεση ανάμεσα στις δυσβιωτικές αλλαγές του GM και τη MDD μέσω τροποποιήσεων στις πρωτεΐνες μυελίνωσης και μειωμένης GABA-εργικής και σεροτονινεργικής σηματοδότησης στον PFC (εικόνα 2). Επίσης, έχουν παρατηρηθεί αντίστοιχες αλλαγές στο GM ασθενών με ψύχωση σε σχέση με υγιείς μάρτυρες.⁵⁷

Αν και το βιβλιογραφικό ιστορικό που διερευνά τη σύνδεση αλλαγών του GM με συγκεκριμένες νευροψυχιατρικές καταστάσεις είναι ιδιαίτερα πλούσιο, σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι ο προσδιορισμός των αμφίδρομων νευροανοσολογικών διαδρομών που προσδιορίζουν τον ρόλο της δυσβίωσης των εντερικών μικροοργανισμών ως αίτιο αλλά και ως παρεπόμενο πολλών διαταραχών του CNS.

Αλλαγές στο GM (δυσβίωση) και συνακόλουθη ανισορροπία στην απελευθέρωση διαμεσολαβητών μπορεί να αποτελούν την αιτία ή το αποτέλεσμα ασθενειών του CNS, φωτίζοντας κρίσιμα σημεία στη διακοπή της υγιούς-φυσιολογικής λειτουργίας, στις αλλαγές διατροφικής πρόσληψης, στην έκθεση σε συνθήκες υποξίας και σε άλλες καταστάσεις που συνοδεύουν εγκεφαλικές διαταραχές.⁵⁸

Η κάλυψη του συγκεκριμένου βιβλιογραφικού κενού καθιστά απαραίτητες ανασκοπικές προσπάθειες προς τη συγκεκριμένη κατεύθυνση, καθώς έρευνες τόσο σε ζωικά μοντέλα, όσο και σε ανθρώπους, συνδέουν το GM με την ανάπτυξη και τη λειτουργία του IS. Η παρουσία συγκεκριμένων ανοσοκυττάρων απαιτεί την ύπαρξη του μικροβιώματος, ενώ συγκεκριμένα μικρόβια έχουν ενοχοποιηθεί για διαδικασίες που είτε ενισχύουν είτε μετριάζουν ανοσολογικής υφής διαταραχές όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου Ι, το άσθμα και η νόσος του ευερέθιστου εντέρου.⁵⁹ Κατ' ανάλογο τρόπο, η συνδεόμενη με τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου δυσβίωση σχετίζεται με μία γενικότερη μείωση στην αφθονία και την ποικιλομορφία-σταθερότητα του GM.^{60,61} Πράγματι, υπάρχουν ομοιότητες και διαφορές στο υγιές μικροβίωμα ανθρώπων και ποντικών οι οποίες δύνανται να «μεταγράψουν» ανακαλύψεις βασικής έρευνας σε κλινικές εφαρμογές, καλύπτοντας το κενό μεταξύ μη ανθρώπινων μοντέλων και ασθενών.⁵⁸

«Ψευδονευροδιαβίβαση» και εντερικό μικροβίωμα

Η φυσική επιλογή οδήγησε συγκεκριμένα παράσιτα στη μίμηση αντιγόνων των ξενιστών⁶² ώστε η «διαμοίραση» αντιγόνων μικροβίου-ξενιστή να συμβάλλει στην αποφυγή εντόπισης από το IS.⁶³

Οι μικροοργανισμοί μιμούνται μοτίβα-διαδρομές πρωτεϊνικής αλληλεπίδρασης του ξενιστή, «σφετεριζόμενοι» πρωτεΐνες των κυττάρων του για δικές τους ανάγκες, προκαλώντας λειτουργική απώλεια ή κέρδος στον ξενιστή,^{64,65,66,67} στοχεύοντας στην τροποποίηση διαδρομών σηματοδότησης ώστε να αλλάξουν την κυτταρική εξέλιξη, να ενεργοποιήσουν μονοπάτια της φλεγμονής και να τροποποιήσουν ανοσολογικές απαντήσεις του ξενιστή.

Η διαδικτυακή πλατφόρμα HMI-PRED (Host-Microbe Interaction PREDiction) που αναπτύχθηκε πρόσφατα για την πρόβλεψη δομικών αλληλεπιδράσεων πρωτεΐνης προς πρωτεΐνη (protein-protein interactions/PPIs) μεταξύ ξενιστή-μικροβίων χρησιμοποιήθηκε για την ανάδειξη της «μίμησης διεπαφής», μέσω της οποίας οι μικροβιακές πρωτεΐνες καταλαμβάνουν επιφάνειες δέσμευσης του ξενιστή. Πρωτεΐνες του SARS-CoV-2, π.χ., έχει βρεθεί ότι αλληλεπιδρούν με ανθρώπινες πρωτεΐνες σχετικές με τη διακίνηση των συναπτικών κυστιδίων, την ενδοκυττάρωση, την αξονική μεταφορά, τη νευροδιαβίβαση, τους παράγοντες νευροανάπτυξης καθώς και με στοιχεία τόσο μιτοχονδριακά όσο και του BBB^{63,67} (Εικόνα 3).

Την ίδια στιγμή προσδιορίστηκε ότι νοσογόνες πρωτεΐνες, όπως η συνουκλειΐνη στην PD και η πρωτεΐνη του Α-αμυλοειδούς στην AD καθώς και η πρωτεΐνη tau, είναι ικανές για μετάδοση της μη φυσιολογικής αναδίπλωσης (δυσδίπλωσης) από μία εγκεφαλική περιοχή σε άλλη και από έναν ζωικό/ανθρώπινο οργανισμό σε έναν ευάλωτο ξενιστή.^{67,68,69} Η δυσδίπλωση νευρωνικών πρωτεϊνών που ανευρίσκονται στις PD, AD και σε άλλες συναφείς διαταραχές, μπορεί να πυροδοτείται από διαδικασίες «μοριακής μίμησης» παρόμοιες με τον μηχανισμό που προτείνεται για την παρατηρούμενη δυσδίπλωση στις μέσω prions προκαλούμενες ασθένειες⁶⁷ (Εικόνα 3).

Σχέση των μικροβίων του εντέρου με νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές

Καθώς το GM επηρεάζει έντονα το IS, ο αντίκτυπός του φτάνει και στο CNS, όπως προκύπτει από έρευνες σε GF ποντίκια, που επιδεικνύουν συμπεριφορές υψηλής ανάληψης ρίσκου και υπερδραστηριότητα, ενώ παρουσιάζουν και μαθησιακά-μνημονικά ελλείμματα.⁷⁰⁻⁷³ Τα GF, αυτά, ποντίκια εμφανίζουν αλλαγές ως προς την έκφραση του 5-HT_{1A} υποδοχέα της σεροτονίνης, τους νευροτροφικούς παράγοντες (π.χ. BDNF), τις υπομονάδες του NMDA-υποδοχέα στον ιππόκαμπο,^{72,74,75} την ελαττωμένη λειτουργία του BBB,¹ καθώς και την αυξημένη μυελίνωση του προμετωπιαίου φλοιού.⁴⁷ Σε άλλες μελέτες, GF ποντίκια εκδήλωσαν αγχώδεις συμπεριφορές και χαμηλά επίπεδα της NR2B mRNA (*Grin2b*) υποομάδας των υποδοχέων του NMDA στον αμυγδαλοειδή πυρήνα.^{55,73}

Η μοριακή μίμηση [ξεγέλασμα] (“molecular mimicry”) μορίων του ξενιστή από το μικροβίωμα μπορεί να πυροδοτήσει αυτοάνοσες απαντήσεις και συνακόλουθη νευροεκφύλιση, καθώς μικροβιακά μόρια, μιμούμενα δομές του ξενιστή, αποκτούν κομβικό ρόλο στις ανοσολογικές απαντήσεις οι οποίες διαμεσολαβούν την παθολογία των νόσων όπως η AD^{41, 76,77 19,17,18} και η PD^{78,79} (Εικόνα 3).

Ειδικά για τον ρόλο του μοριακού “ξεγέλασματος” στην αιτιοπαθογένεια της AD, παρατηρήθηκε ότι το βακτηριακό αμυλοειδές στελεχών του GM διακρίνεται από ιδιότητες μοριακής μίμησης του Αβ-πεπτιδίου του ξενιστή, οι χαρακτηριστικές πλάκες του οποίου αποτελούν παθολογικό εύρημα της AD.⁴¹

Το ποικιλόμορφο συμβιωτικό GM υφίσταται δυναμικές αλλαγές στη διάρκεια της ζωής, όπως αποδεικνύεται από το γεγονός ότι ο αριθμός των ειδών και η ποικιλία της σύνθεσής του μειώνεται σημαντικά με την πάροδο της ηλικίας.⁸⁰ Προϊόντος του γήρατος, λοιπόν, το μικροβίωμα καταλήγει να δυσβιώνει αντί να συμβιώνει/ευβιώνει με τον ξενιστή, ενώ η δυσβίωση αυτή χαρακτηρίζεται, κυρίως, από αύξηση της αναλογίας *Firmicutes/Bacteroidetes*, η οποία μπορεί να προκαλέσει εντερική συσσώρευση πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς (amyloid precursor protein, APP) ακόμη και στα πρωιμότερα στάδια της AD⁸¹ (Εικόνα 4).

Από την άλλη μεριά, σε ένα ζωικό μοντέλο προσδιορισμού κατάθλιψης μέσω των δοκιμασιών αιώρησης ουράς και εξαναγκασμένης κολύμβησης σε «κοινωνικώς στρεσοσαρισμένα» ποντίκια προσδιορίστηκε ότι αυτά τα καταθλιπτικόμορφα συμπτώματα συσχετίστηκαν με αύξηση στο GF του γένους *Oscillospira* και με μείωση της αναλογίας *Firmicutes/Bacteroidetes*.^{55,82} Ενδοφλέβια χορήγηση με MR16-1αντιγόνο κατά του υποδοχέα της IL-6 των επιμύων αποκατέστησε την καταθλιπτικόμορφη συμπεριφορά στη δοκιμασία αιώρησης ουράς, μείωσε τα επίπεδα *Oscillospira* στα προ-stress επίπεδα και εξάλειψε την εκ του stress προκληθείσα μείωση στην αναλογία *Firmicutes/Bacteroidetes*.⁵⁵

Έχει, επίσης, προσδιοριστεί ο ρόλος της μείωσης του *Lactobacillus* στο GF ατόμων υπερ-υψηλού κινδύνου (ultrahigh-risk, UHR) για την εκδήλωση ψύχωσης,^{57,83} όπως και πληθυσμών που εκδήλωσαν πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο^{57,84} και σχιζοφρένεια.^{57,85} Μετά, μάλιστα, από παρέλευση 24 εβδομάδων χορήγησης ρισπεριδόνης σε ασθενείς κανονικού βάρους, παρθέτους από αντιψυχωτικά παρατηρήθηκε αύξηση του *Lactobacillus*.^{55, 86}

Σε μία μελέτη συμπεριφοράς και σύστασης του GM επίμυων, διάρκειας 5 εβδομάδων έκθεσης σε ήπιο stress, το τελευταίο προσδιορίστηκε να συνδέεται με αύξηση της καταθλιπτικότητας συμπεριφοράς (μετρηθείσας με το test εξαναγκασμένης κολύμβησης) και με μείωση *Lactobacillus* στο GM, καθώς και με αυξημένα επίπεδα κυνουρενίνης (ενός άμεσου μεταβολίτη της τρυπτοφάνης) στην κυκλοφορία.^{55,87} Συμπλήρωση της διαίτας των επιμύων αυτών με τον γαλακτοβάκιλλο *L.reuteri* για 4 επιπλέον εβδομάδες ανέστρεψε τις διαταραχές συμπεριφοράς και επιπέδων κυνουρενίνης.

Η νέας γενιάς αντικαταθλιπτική θεραπεία με κεταμίνη, φαίνεται να ρυθμίζει την ποικιλομορφία του GM, καθώς χορήγηση δύο εναντιομερών της ανέστρεψαν τις εκ του stress επαγόμενες αλλαγές στο GM επιμύων.^{55,88} Η κεταμίνη αυξάνει τα γένη *Lactobacillus*, *Turicibacter*, and *Sarcina*, στο GM αρουραίων μειώνοντας τα ευκαιριακά παθογόνα *Mucispirillum* και *Ruminococcus*, περιορίζοντας έτσι τη συχνότητα ευκαιριακών λοιμώξεων,^{55,89} την ίδια στιγμή που κεταμίνη και φενκυκλιδίνη (PCP), ως NMDA ανταγωνιστές, ενοχοποιούνται για την πρόκληση σχιζοφρενικόμορφων συμπεριφορών.^{57,90,91}

Θεραπευτικές παρεμβάσεις χορήγησης πρεβιωτικών και προβιωτικών για την αντιμετώπιση ψυχικών διαταραχών (των καλούμενων ψυχοβιωτικών) έχουν δοκιμασθεί,^{61,92,93} με συνδυασμούς γαλακτοβακίλλων και *Bifidobacteria* να δίνουν αποτελέσματα μείωσης της ψυχικής δυσφορίας,^{61,94} νοητικής ενδυνάμωσης και ενίσχυσης της επικοινωνίας σε ασθενείς με AD^{61,95} και ASD,^{61,96} καθώς και ανάκαμψης των συμπτωμάτων ασθενών με PD.^{61,97} Στελέχη *Lactobacillus* έχουν επιδείξει σημαντικά οφέλη στη νοητική επίδοση και υγιών ηλικιωμένων.^{61,98} Κατανάλωση *Lactobacillus helveticus* και *Bifidobacterium longum* μείωσε τα συμπτώματα σωματοποίησης, κατάθλιψης, θυμού, εχθρικότητας, νοσοκομειακού άγχους και αυτομομφής, ενώ αύξησε την ικανότητα εστίασης στην επίλυση προβλημάτων, χωρίς όμως επίδραση στα επίπεδα stress.^{61,94} Επιπλέον, ο συνδυασμός *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* και *Bifidobacterium bifidum* για 8 εβδομάδες βελτίωσε τα αποτελέσματα στις κλίμακες κατάθλιψης.^{61,99}

Η δυσβίωση φαίνεται να αποτελεί παράδειγμα “απατηλής” μίμησης μορίων του ξενιστή προκαλώντας δυσδίπλωση και παθολογικές συσσωματώσεις Αβ-πεπτιδίου, οδηγώντας στη διασπορά και εξάπλωσή του μέσω του GBA⁴¹ η οποία επιφέρει ενεργοποίηση των κυττάρων της μικρογλοίας¹⁰⁰ (Εικόνα 3).

Οι πλάκες του Peyer (εξειδικευμένος εντερικός λεμφικός ιστός) λειτουργούν ταυτόχρονα ως πρώτη γραμμή άμυνας έναντι παθογόνων οργανισμών του γαστρεντερικού και ως σημείο διεπαφής των ανοσορυθμιστικών-συμβιωτικών μικροβίων καθώς, μέσω της επαναλαμβανόμενης επαφής τους, το IS και το GM δημιούργησαν ένα είδος φλεγμονώδους «ισοπαλίας» η οποία, δια της μακραινής συνεξέλιξης, επέφερε αμοιβαίο όφελος.⁵⁵ Όταν αυτό το σύστημα ωθείται εκτός ισορροπίας, λόγω δυσβίωσης^{43,99,100} ή λόγω άλλων διαταραχών του IS, η συνεπακόλουθη ενεργοποίηση φλεγμονωδών διεργασιών μπορεί να συντελέσει στην εμφάνιση MDD,^{55,99} (εικόνα 2) αλλά και AD¹⁰⁰ (Εικόνα 4, Εικόνα 5 & Εικόνα 6) και PD⁴³ (Εικόνα 6).

Συγκεκριμένα αντιβιοτικά μειώνουν ανοσορυθμιστικούς πληθυσμούς του GM, καθώς και άλλους προφλεγμονώδεις, οδηγώντας σε άλλες μορφές δυσβίωσης. Έτσι, τα προβιωτικά μπορούν να αντιπροσωπεύσουν μία νέα πιθανότητα ενίσχυσης του GM με αντιφλεγμονώδη στελέχη τα οποία⁵⁵ δύνανται να επανισοροπήσουν την ανοσιακή σηματοδότηση και να ρυθμίσουν καταθλιπτικές συμπεριφορές εμπλουτίζοντας αντί να εξαντλούν το GM.⁵⁵

Σε ότι αφορά στην AD έχουν, επίσης, υποστηριχθεί οι αντιμικροβιακές ιδιότητες του Αβ-πεπτιδίου ως απαντητικού μηχανισμού εγγενούς ανοσίας έναντι παθογόνων μικροβίων.⁴¹

Βλέπουμε, δηλαδή, πως το GM εκτός του ρόλου του στις νευροαναπτυξιακές διαδικασίες που σχετίζονται με την ωρίμανση και τη διακλάδωση των κυττάρων της εγκεφαλικής μικρογλοίας,^{50,51} ενέχεται και σε νευροεκφυλιστικά μονοπάτια που συναπαρτίζουν την καταληκτική του επίδραση στις νοητικές λειτουργίες του ξενιστή, μέσα από την, προϊούσα της ηλικίας, εγκατάσταση δυσβιωτικής σχέσης με αυτόν⁴¹ (Εικόνα 5).

Αυτή η ηλικιο-εξαρτώμενη δυσβίωση του GM οδηγεί στην παραγωγή αμυλοειδούς και λιποπολυσακχαριτών (LPS), με αποτέλεσμα τη διαταραχή τόσο της γαστρεντερικής διαπερατότητας⁴¹ όσο και του BBB.^{1,41} Έτσι, η περιγραφόμενη δυσβίωση τροποποιεί τα βιοχημικά μονοπάτια φλεγμονώδους σηματοδότησης προάγοντας τη νευροφλεγμονή και τον νευρο-τραυματισμό, οδηγώντας –τελικώς- στον νευρωνικό θάνατο, που συμβάλλει στην εκδήλωση AD⁴¹ (εικόνα 5). Αντιθέτως, σε ότι αφορά στην εκδήλωση MDD, η δυσκολία, στη διέλευση των LPS από τον BBB εγείρει μεθοδολογικό ζήτημα ως προς την άμεση βιοχημική διαδρομή από την προφλεγμονώδη τροποποίηση του GM στην εκδήλωση κατάθλιψης,⁵⁵ φωτίζοντας όμως και από αυτή τη σκοπιά τον ρόλο των παθολογικών τροποποιήσεων του GM στην ακεραιότητα του BBB και στη συνακόλουθη ανάδυση νευρολογικών και ψυχιατρικών διαταραχών.

Με ανάλογο, αλλά και εν πολλοίς διαφοροποιούμενο, τρόπο, το εντερικό μικροβίωμα και οι μεταβολίτες του ενέχονται στην παθογένεση της PD, μέσω της ρύθμισης που ασκούν στις διαδικασίες νευροφλεγμονής, λειτουργίας των κυτταρικών φραγμών (γαστρεντερικού και αιματοεγκεφαλικού) και ενεργότητας των νευροδιαβιβαστών.^{32,33}

Συγκεκριμένες διαδικασίες που περιλαμβάνουν έκκριση βακτηριακών πρωτεϊνών αμυλοειδούς ή άλλων μεταβολιτών του, ενδέχεται να επηρεάζουν την τάση παθολογικής συνάθροισης της α Syn,^{31,33} με άμεσο αλλά και έμμεσο τρόπο, όπως π.χ. ευοδώνοντας ένα ενισχυτικό της φλεγμονής περιβάλλον στο έντερο.³¹ Χρησιμοποιώντας, μάλιστα, ποντίκια που υπερεκφράζουν την α Syn, ερευνητές συμπέραναν πως το οικοσύστημα του GM ασκεί καίριο ρόλο στις διαδικασίες ανάδυσης κινητικών ελλειμμάτων, ενεργοποίησης της μικρογλοίας και εκδήλωσης της σχετιζόμενης με την α -συνουκλείνη παθολογίας.³³ Αξιοσημείωτα είναι, επίσης, ευρήματα που υποστηρίζουν ότι ο εποικισμός των προαναφερθέντων ποντικών με στελέχη μικροβιώματος προερχόμενα από ασθενείς με PD επιδεινώνει τις σωματικές τους αναπηρίες, σε σύγκριση με ανάλογους ενοφθαλμισμούς μικροβιακών δειγμάτων προερχόμενων από υγιείς, ανθρώπινους “δότες”.³³

Ένας δυσρυθμιζόμενος, λοιπόν, GBA συνδεόμενος με την εκδήλωση PD μπορεί να υπόκειται των γαστρεντερικών δυσλειτουργιών οι οποίες, συνήθως, αναδύονται πολλά έτη πριν τη διάγνωση της νόσου,^{32,34} επιβεβαιώνοντας τη θεωρία που θέλει την παθοφυσιολογική εξεργασία της PD να εξαπλώνεται από το έντερο στον εγκέφαλο.³⁵ Πράγματι, το GM ασθενών με PD εμφανίζει μοναδικές αλλαγές και δυσβιωτικές ανισορροπίες^{34,36} στη σύνθεσή του που αποτελούν πιθανούς βιοδείκτες πρώιμης διάγνωσης, ενώ συνδέονται με την αιτία και με τα αποτελέσματα των κινητικών και μη κινητικών συμπτωμάτων της νόσου.³² Η σχετιζόμενη με την α -syn νευροεκφύλιση μπορεί να αποτελεί ένα από τα πρώιμα κλινικά σημεία της PD, πριν από τις κινητικές εκδηλώσεις της νόσου,^{37,42} συνδεόμενη με χρόνια δυσκοιλιότητα και με αλλαγές στη φυσιολογία του εντερικού τοιχωματικού επιθηλίου. Το GM επηρεάζει, πιθανώς, τους εντερικούς νευρώνες που ενέχονται στην έκκριση της α -Syn,³⁷ με τις αλλαγές αυτές να παρατηρούνται πριν από την έναρξη των κινητικών συμπτωμάτων της PD, οπότε μπορεί να θεωρηθούν προκινητικοί βιοδείκτες.⁴² Μία από τις πολλές μελέτες που έχουν διενεργηθεί σχετικά με τη σύνδεση GM και PD,³⁶ καταγράφει σημαντική μείωση στα είδη *Prevotellaceae* σε σχέση με τις μετρήσεις πληθυσμών *Enterobacteriaceae* σε κοπρανώδη δείγματα ασθενών με PD.³⁶ Σημαντική μείωση στους βακτηριακούς πληθυσμούς που παράγουν το θεωρούμενο ως αντιφλεγμονώδες βουτυρικό οξύ (ένα λιπαρό οξύ κοντής αλύσου/short-chain fatty acid – SCFA),³⁹ όπως είναι οι *Blautia*, *Coprococcus*, *Faecalibacterium* και *Roseburia*, έχει, επίσης, αναφερθεί σε δείγματα κοπράνων ασθενών με PD³⁹ (Εικόνα 6).

Αύξηση του βακτηριακού πληθυσμού *Roseburia* στο GM έχει συσχετισθεί με αυξημένη ψυχοκινητική δραστηριότητα, σε ένα φαρμακολογικό, ζωικό, μοντέλο κατόπιν χορήγησης φενκυκλιδίνης,⁵⁷ την ίδια στιγμή που ένα άλλο SCFA, το ισοβαλερικό οξύ το οποίο μπορεί να δρα ως ανάστροφος αγωνιστής του A1 υποδοχέα της αδενοσίνης (επιδρώντας έτσι τόσο στη νευροφλεγμονή όσο και στη φυσική προαγωγή του ύπνου), έχει βρεθεί ότι συνδέεται με γένη

του GM που σχετίζονται με την εκδήλωση κατάθλιψης όπως τα *Faecalibacterium*, *Alistipes*, *Ruminococcus* και *Oscillobacter*⁵⁵ (Εικόνα 6).

Επιπλέον, έχει καταγραφεί αυξημένη έκφραση του γονιδίου βιοσύνθεσης LPS στο μικροβίωμα κοπρανώδους δείγματος ασθενών με PD.^{29,33} Ιδιαίτερο ενδιαφέρον, μάλιστα, παρουσιάζουν αναφορές πως μόλυνση με το *Helicobacter pylori* μπορεί να θεωρηθεί σημαντικός πυροδοτικός παράγοντας στην παθογένεση της PD²⁹ (Εικόνα 6).

Σε συμφωνία με τα πορίσματα αυτά είναι και η υπόθεση μίας άλλης μελέτης που εμφανίζει τα ινίδια της αSyn να ξεκινούν την παθολογική τους συνάθροιση από τον ραχιαίο πυρήνα του VN, «ανεβαίνοντας» προς τον υπομέλανα τόπο και τη μέλανα ουσία. Σημειώνεται, μάλιστα, πως ινίδια αSyn (στον σχηματισμό των οποίων είναι πολύ πιθανό να ενέχονται τα εντερικά βακτήρια³¹) παρατηρούνται τόσο στον εγκέφαλο όσο και στο εντερικό νευρικό πλέγμα ηλικιωμένων ατόμων που δεν εμφανίζουν κινητικές ή νοητικές διαταραχές, ενώ τα εντεροενδοκρινικά κύτταρα έχουν άμεσες συνάψεις με τους προσαγωγούς κλάδους του VN.²⁶

Συμπεράσματα

Το VN, ως το βασικό στοιχείο του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος ενέχεται στη ρύθμιση των ανοσολογικών αποκρίσεων, της πέψης, του καρδιακού ρυθμού και του ελέγχου της διάθεσης. Μπορεί, μάλιστα, να «εντοπίσει» μεταβολίτες του μικροβιώματος και, δια των προσαγωγών νευρικών απολήξεών του, να μεταφέρει αυτήν την εντερική πληροφορία στο CNS,³⁴ ως επί «ψευδονευροδιαβίβασης» (Εικόνα 1 και Εικόνα 3).

Η δυσβίωση,^{26,28,29} είτε αυτή εκφράζεται ως προς τη σύνθεση είτε ως προς την αφθονία του εντερικού μικροβιώματος, μαζί με τον προαναλυθέντα ρόλο της στην εμφάνιση της AD¹⁹ δείχνει ότι μπορεί να επηρεάσει τόσο το νευρικό πλέγμα του εντέρου, όσο και το CNS προκαλώντας ασθένειες όπως η PD.²⁸ Υπερδιέγερση του εγγενούς ανοσοποιητικού συστήματος λόγω αυτής της εντερικής δυσβίωσης²⁸ ή/και της υπερανάπτυξης των βακτηρίων του λεπτού εντέρου μαζί με αύξηση της διαπερατότητας του φραγμού του εντερικού βλεννογόνου^{21,27} μπορεί να προκαλέσει τόσο τοπική όσο και συστηματική φλεγμονή^{20,21,27,28} καθώς και ενεργοποίηση της εντερικής νευρογλοίας,^{7,8,19,25} πυροδοτώντας, εν τέλει, την ανάπτυξη μιας α-συνουκλείνο-παθολογίας²⁷ (Εικόνα 3 και Εικόνα 6).

Έχει προσδιορισθεί ότι ο πληθυσμός του εντερικού βακτηρίου αποδόμησης της βλενίνης *Akkermansia* αυξάνεται²⁶ στην PD, με ανάλογη μείωση των βακτηρίων που παράγουν τις κοντές αλύσους λιπαρών οξέων (SCFA).^{26,29,36,39} Αμφότερα τα δυσβιωτικά αυτά φαινόμενα αυξάνουν τη διαπερατότητα του εντερικού βλεννογόνου γεγονός που διευκολύνει την έκθεση του εντερικού νευρικού πλέγματος σε τοξίνες, όπως είναι οι LPS και τα παρασιτοκτόνα οδηγώντας σε παθολογική συγκέντρωση ινιδίων αSyn. Η μείωση των SCFA υπο-ρυθμίζει, επίσης, τα ρυθμιστικά T-λεμφοκύτταρα, οδηγώντας σε αδυναμία περιορισμού της νευροφλεγμονής,^{26,29} ευοδώνοντας τον επιβαρυντικό ρόλο^{21,28} που αυτή διαδραματίζει στην εκδήλωση της PD. Την ίδια στιγμή, ασθενείς με χρόνια κατάθλιψη εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα IgM και IgA αντισωμάτων έναντι των LPS⁵⁵ (Εικόνα 6).

Ποντίκια τα οποία έλαβαν κοπρανώδες περιεχόμενο από ανθρώπους πάσχοντες από σχιζοφρένεια, επέδειξαν έναν συμπεριφορικό φαινότυπο που ανταποκρίνεται στα ζωικά μοντέλα της σχιζοφρένειας και της κατάθλιψης,¹⁵ ενώ η θεραπεία με άτυπα αντιψυχωτικά έχει προσδιορισθεί ότι μειώνει τη βακτηριακή ποικιλομορφία στο μικροβίωμα πασχόντων από διπολική διαταραχή, με τη μεταβολή αυτή να είναι ισχυρότερη στις γυναίκες.⁵⁷ Παράλληλα, πολλές αντικαταθλιπτικές θεραπείες έχει προσδιορισθεί ότι έχουν antimicrobιακές ιδιότητες ή, έστω, ότι επηρεάζουν το ανθρώπινο GM.⁵⁵ Παλαιότερα αντικαταθλιπτικά, όπως η δεσιπραμίνη (τρικυκλικό), χορηγούμενα σε ποντίκια, βρέθηκε ότι μειώνουν την ευαλωτότητα στην πρόκληση κολίτιδας, σε ένα μοντέλο μητρικού αποχωρισμού.¹⁰ Ανάλογη επίδραση στο GM φαίνεται πως έχουν και πολλά αντιψυχωτικά τα

οποία μπορεί να συνταγογραφηθούν συμπληρωματικά στη θεραπεία της κατάθλιψης,⁵⁵ ενώ αξίζει να σημειωθεί πως η φλουοξετίνη, το μόνο SSRI που σχετίζεται με μείωση του ΣΒ, βρέθηκε ότι αλλάζει το GM ποντικών και μάλιστα ενισχύοντάς το σε είδη συνδεδεμένα με τη ρύθμιση του ΣΒ.⁵⁵ Εν κατακλείδι, οι αποδείξεις στενής και αμφίδρομης σύνδεσης⁷ εγκεφάλου-εντέρου φαίνεται πως οδηγούν σε αλλαγή του επιστημολογικού παραδείγματος,^{79,10} με τις δυσβιωτικές τροποποιήσεις του GM που υπόκεινται πολλών νευρολογικών-ψυχιατρικών διαταραχών να δύνανται να αναστραφούν με τη θεραπεία με προβιωτικά,^{55,56} μέσω ενίσχυσης του IS, παραγωγής SCFA και καταστολής παθογόνων στη γαστρεντερική οδό.⁶¹

Βιβλιογραφία

1. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med* 2014, 6:263, doi: 10.1126/scitranslmed.3009759. Erratum in: *Sci Transl Med* 2014, 6:266, Guan, Ng Lai [corrected to Ng, Lai Guan]
2. Cryan JF, O'Riordan KJ, Sandhu K, Peterson V, Dinan TG. The gut microbiome in neurological disorders. *Lancet Neurol* 2020, 19:179-194, doi: 10.1016/S1474-4422(19)30356-4
3. Borrego-Ruiz A, Borrego JJ. An updated overview on the relationship between human gut microbiome dysbiosis and psychiatric and psychological disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2024, 128:110861, doi: 10.1016/j.pnpbbp.2023.110861
4. Riehl L, Fürst J, Kress M, Rykalo N. The importance of the gut microbiome and its signals for a healthy nervous system and the multifaceted mechanisms of neuropsychiatric disorders. *Front Neurosci* 2024, 17:1302957, doi: 10.3389/fnins.2023.1302957
5. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci* 2013, 36:305-312, doi: 10.1016/j.tins.2013.01.005
6. Peirce JM, Alviña K. The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. *J Neurosci Res* 2019, 97:1223-1241, doi: 10.1002/jnr.24476
7. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron* 2020, 22:234-256, doi: 10.1016/j.neuron.2020.06.002
8. Lach G, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Anxiety, Depression and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. *Neurotherapeutics* 2018, 15:36-59, doi: 10.1007/s13311-017-0585-0
9. Simpson CA, Diaz-Arteche C, Eliby D, Schwartz OS, Simmons JG, Cowan CSM. The gut microbiota in anxiety and depression - A systematic review. *Clin Psychol Rev* 2021, 83:101943, doi: 10.1016/j.cpr.2020.101943
10. Varghese AK, Verdú EF, Bercik P, Khan WI, Blennerhassett PA, Szechtman H et al. Antidepressants attenuate increased susceptibility to colitis in a murine model of depression. *Gastroenterology* 2006, 130(6):1743-1753, doi: 10.1053/j.gastro.2006.02.007
11. Bear TLK, Dalziel JE, Coad J, Roy NC, Butts CA, Gopal PK. The Role of the Gut Microbiota in Dietary Interventions for Depression and Anxiety. *Adv Nutr* 2020, 1:890-907, doi: 10.1093/advances/nmaa016
12. Taylor AM, Holscher HD. A review of dietary and microbial connections to depression, anxiety, and stress. *Nutr Neurosci* 2020, 23:237-250, doi: 10.1080/1028415X.2018.1493808
13. Martin SE, Kraft CS, Ziegler TR, Millson EC, Rishishwar L, Martin GS. The Role of Diet on the Gut Microbiome, *Mood and Happiness* 2023, 21:2023.03.18.23287442, doi: 10.1101/2023.03.18.23287442

14. Dowling LR, Strazzari MR, Keely S, Kaiko GE. Enteric nervous system and intestinal epithelial regulation of the gut-brain axis. *J Allergy Clin Immunol* 2022, 150:513-522, doi: 10.1016/j.jaci.2022.07.015
15. Zheng P, Zeng B, Liu M, Chen J, Pan J, Han Y et al. The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice. *Sci Adv* 2019, 5(2):eaau8317, doi: 10.1126/sciadv.aau8317. Erratum in: *Sci Adv* 2019, 5:eaay2759, doi: 10.1126/sciadv.aay2759.
16. Zang Y, Lai X, Li C, Ding D, Wang Y, Zhu Y. The Role of Gut Microbiota in Various Neurological and Psychiatric Disorders-An Evidence Mapping Based on Quantified Evidence. *Mediators Inflamm* 2023, 8:5127157, doi: 10.1155/2023/5127157
17. Krajmalnik-Brown R, Lozupone C, Kang DW, Adams JB. Gut bacteria in children with autism spectrum disorders: challenges and promise of studying how a complex community influences a complex disease. *Microb Ecol Health Dis* 2015, 12:26914, doi: 10.3402/mehd.v26.26914
18. Fattorusso A, Di Genova L, Dell'Isola GB, Mencaroni E, Esposito S. Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. *Nutrients* 2019, 28:521, doi: 10.3390/nu11030521
19. Sorboni SG, Moghaddam HS, Jafarzadeh-Esfehani R, Soleimanpour S. A Comprehensive Review on the Role of the Gut Microbiome in Human Neurological Disorders. *Clin Microbiol Rev* 2022, 19:e0033820, doi: 10.1128/CMR.00338-20
20. West KA, Yin X, Rutherford EM, Wee B, Choi J, Chrisman BS et al. Multi-angle meta-analysis of the gut microbiome in Autism Spectrum Disorder: a step toward understanding patient subgroups. *Sci Rep* 2022, 11:17034, doi: 10.1038/s41598-022-21327-9
21. Lim JM, Letchumanan V, Tan LT, Hong KW, Wong SH, Ab Mutalib NS et al. Ketogenic Diet: A Dietary Intervention via Gut Microbiome Modulation for the Treatment of Neurological and Nutritional Disorders (a Narrative Review). *Nutrients* 2022, 30:3566, doi: 10.3390/nu14173566
22. Oroojzadeh P, Bostanabad SY, Lotfi H. Psychobiotics: the Influence of Gut Microbiota on the Gut-Brain Axis in Neurological Disorders. *J Mol Neurosci* 2022, 72:1952-1964, doi: 10.1007/s12031-022-02053-3
23. Iliodromiti Z, Triantafyllou AR, Tsaousi M, Pouliakis A, Petropoulou C, Sokou R et al. Gut Microbiome and Neurodevelopmental Disorders: A Link Yet to Be Disclosed. *Microorganisms* 2023, 15:487, doi: 10.3390/microorganisms11020487
24. Patel M, Atluri LM, Gonzalez NA, Sakhamuri N, Athiyaman S, Randhi B et al. A Systematic Review of Mixed Studies Exploring the Effects of Probiotics on Gut-Microbiome to Modulate Therapy in Children With Autism Spectrum Disorder. *Cureus* 2022, 8:e32313, doi: 10.7759/cureus.32313
25. De Sales-Millán A, Aguirre-Garrido JF, González-Cervantes RM, Velázquez-Aragón JA. Microbiome-Gut-Mucosal-Immune-Brain Axis and Autism Spectrum Disorder (ASD): A Novel Proposal of the Role of the Gut Microbiome in ASD Aetiology. *Behav Sci (Basel)* 2023, 30:548, doi: 10.3390/bs13070548
26. Yang C, Lin X, Wang X, Liu H, Huang J, Wang S. The schizophrenia and gut microbiota: A bibliometric and visual analysis. *Front Psychiatry* 2022, 15:1022472, doi: 10.3389/fpsy.2022.1022472
27. Rantala MJ, Luoto S, Borráz-León JI, Krams I. Schizophrenia: The new etiological synthesis. *Neurosci Biobehav Rev* 2022, 142:104894, doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104894
28. Misiak B, Piotrowski P, Cyran A, Kowalski K, Samochowiec J, Jabłoński M et al. Gut microbiota alterations in stable outpatients with schizophrenia: findings from a case-control study. *Acta Neuropsychiatr* 2023, 35:147-155, doi: 10.1017/neu.2022.38

29. Karpiński P, Żebrowska-Róžańska P, Kujawa D, Łaczmanski Ł, Samochowiec J, Jabłoński M. Gut microbiota alterations in schizophrenia might be related to stress exposure: Findings from the machine learning analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2023, 155:106335, doi: 10.1016/j.psyneuen.2023.106335
30. Sfera A, Hazan S, Kozlakidis Z, Klein C. Microbiota-derived psychedelics: Lessons from COVID-19. *Adv Clin Exp Med* 2023, 32:395-399, doi: 10.17219/acem/159477
31. Miraglia F, Colla E. Microbiome, Parkinson's Disease and Molecular Mimicry. *Cells* 2019, 7:222, doi: 10.3390/cells8030222
32. Wang Q, Luo Y, Ray Chaudhuri K, Reynolds R, Tan EK, Pettersson S. The role of gut dysbiosis in Parkinson's disease: mechanistic insights and therapeutic options. *Brain* 2021, 22:2571-2593, doi: 10.1093/brain/awab156
33. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell* 2016, 1:1469-1480, doi: 10.1016/j.cell.2016.11.018
34. Hirayama M, Ohno K. Parkinson's Disease and Gut Microbiota. *Ann Nutr Metab* 2021, 77:28-35, doi: 10.1159/000518147
35. Caputi V, Giron MC. Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci* 2018, 6:1689, doi: 10.3390/ijms19061689
36. Sorboni SG, Moghaddam HS, Jafarzadeh-Esfehani R, Soleimanpour S. A Comprehensive Review on the Role of the Gut Microbiome in Human Neurological Disorders. *Clin Microbiol Rev* 2022, 19:e0033820, doi: 10.1128/CMR.00338-20
37. Tansey MG, Wallings RL, Houser MC, Herrick MK, Keating CE, Joers V. Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Immunol* 2022, 22:657-673, doi: 10.1038/s41577-022-00684-6
38. Dowling LR, Strazzari MR, Keely S, Kaiko GE. Enteric nervous system and intestinal epithelial regulation of the gut-brain axis. *J Allergy Clin Immunol* 2022, 150:513-522, doi: 10.1016/j.jaci.2022.07.015
39. Friedland RP. Mechanisms of molecular mimicry involving the microbiota in neurodegeneration. *J Alzheimers Dis* 2015, 45:349-362, doi: 10.3233/JAD-142841
40. Hill JM, Lukiw WJ. Microbial-generated amyloids and Alzheimer's disease (AD). *Front Aging Neurosci* 2015, 10:9, doi: 10.3389/fnagi.2015.00009
41. Kesika P, Suganthy N, Sivamaruthi BS, Chaiyasut C. Role of gut-brain axis, gut microbial composition, and probiotic intervention in Alzheimer's disease. *Life Sci* 2021, 1:118627, doi: 10.1016/j.lfs.2020.118627
42. Miraglia F, Colla E. Microbiome, Parkinson's Disease and Molecular Mimicry. *Cells* 2019, 7:222, doi: 10.3390/cells8030222
43. Wang Q, Luo Y, Ray Chaudhuri K, Reynolds R, Tan EK, Pettersson S. The role of gut dysbiosis in Parkinson's disease: mechanistic insights and therapeutic options. *Brain* 2021, 22:2571-2593, doi: 10.1093/brain/awab156
44. Ma YY, Li X, Yu JT, Wang YJ. Therapeutics for neurodegenerative diseases by targeting the gut microbiome: from bench to bedside. *Transl Neurodegener.* 2024 Feb 27;13:12. doi: 10.1186/s40035-024-00404-1
45. Ray SK, Mukherjee S. Memory Reflections of the Microbiota-Gut and Oligodendrocyte Axis. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2023, doi: 10.2174/0118715273256132230921103333, Epub ahead of print
46. Gacias M, Gaspari S, Santos PM, Tamburini S, Andrade M, Zhang F et al. Microbiota-driven transcriptional changes in prefrontal cortex override genetic differences in social behavior. *Elife* 2016, 5:e13442, doi: 10.7554/eLife.13442
47. Hoban AE, Stilling RM, Ryan FJ, Shanahan F, Dinan TG, Claesson MJ et al. Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota. *Transl Psychiatry* 2016, 6:e774, doi: 10.1038/tp.2016.42

48. Möhle L, Mattei D, Heimesaat MM, Bereswill S, Fischer A, Alutis M et al. Monocytes Provide a Link between Antibiotic-Induced Changes in Gut Microbiota and Adult Hippocampal Neurogenesis. *Cell Rep* 2016, 15:1945-1956, doi: 10.1016/j.celrep.2016.04.074
49. Ogbonnaya ES, Clarke G, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF, O'Leary OF. Adult Hippocampal Neurogenesis is regulated by the Microbiome. *Biol Psychiatry* 2015, 15:e7-9, doi: 10.1016/j.biopsych.2014.12.023
50. Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci* 2015, 18:965-977, doi: 10.1038/nn.4030
51. Matcovitch-Natan O, Winter DR, Giladi A, Vargas Aguilar S, Spinrad A, Sarrazin S et al. Microglia development follows a stepwise program to regulate brain homeostasis. *Science* 2016, 19:353, doi: 10.1126/science.aad8670
52. Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, Mazmanian SK. The Central Nervous System and the Gut Microbiome. *Cell* 2016, 167:915-932, doi: 10.1016/j.cell.2016.10.027
53. Falkenstein M, Simon MC, Mantri A, Weber B, Koban L, Plassmann H. Impact of the gut microbiome composition on social decision-making. *PNAS Nexus* 2024, 3(5):pgae166. doi: 10.1093/pnasnexus/pgae166
54. Rajkowska G, Mahajan G, Maciag D, Sathyanesan M, Iyo AH, Moulana M et al. Oligodendrocyte morphometry and expression of myelin - Related mRNA in ventral prefrontal white matter in major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2015, 65:53-62. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.04.010
55. Flux MC, Lowry CA. Finding intestinal fortitude: Integrating the microbiome into a holistic view of depression mechanisms, treatment, and resilience. *Neurobiol Dis* 2020, 135:104578, doi: 10.1016/j.nbd.2019.104578
56. Hoban AE, Stilling RM, Ryan FJ, Shanahan F, Dinan TG, Claesson MJ et al. Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota. *Transl Psychiatry* 2016, 6(4):e774, doi: 10.1038/tp.2016.42
57. Kraeuter AK, Phillips R, Sarnyai Z. The Gut Microbiome in Psychosis From Mice to Men: A Systematic Review of Preclinical and Clinical Studies. *Front Psychiatry* 2020, 11:799, doi: 10.3389/fpsyt.2020.00799
58. Riehl L, Fürst J, Kress M, Rykalo N. The importance of the gut microbiome and its signals for a healthy nervous system and the multifaceted mechanisms of neuropsychiatric disorders. *Front Neurosci* 2024, 17:1302957, doi: 10.3389/fnins.2023.1302957
59. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009, 9:313-323, doi: 10.1038/nri2515, Erratum in: *Nat Rev Immunol* 2009, 9:600
60. Caruso R, Lo B. C, Núñez G. Host-microbiota interactions in inflammatory bowel disease. *Nat. Rev. Immunol* 2020, 20:411-426, doi: 10.1038/s41577-019-0268-
61. Sasso JM, Ammar RM, Tenchov R, Lemmel S, Kelber O, Grieswelle M et al. Gut Microbiome-Brain Alliance: A Landscape View into Mental and Gastrointestinal Health and Disorders. *ACS Chem Neurosci* 2023, 14:1717-1763, doi: 10.1021/acchemneuro.3c00127
62. Damian RT. Parasite immune evasion and exploitation: reflections and projections. *Parasitology* 1997, 115:169-175. doi: 10.1017/s0031182097002357
63. Friedland RP. Mechanisms of molecular mimicry involving the microbiota in neurodegeneration. *J Alzheimers Dis* 2015, 45:349-62, doi: 10.3233/JAD-142841
64. Elde NC, Malik HS. The evolutionary conundrum of pathogen mimicry. *Nat Rev Microbiol.* 2009, 11:787-797, doi: 10.1038/nrmicro2222
65. Halehalli RR, Nagarajaram HA. Molecular principles of human virus protein-protein interactions. *Bioinformatics* 2015, 7:1025-1033, doi: 10.1093/bioinformatics/btu763

66. Guven-Maiorov E, Tsai CJ, Nussinov R. Pathogen mimicry of host protein-protein interfaces modulates immunity. *Semin Cell Dev Biol* 2016, 58:136-145, doi: 10.1016/j.semcdb.2016.06.004. Epub 2016 Jun 7
67. Yapici-Eser H, Koroglu YE, Oztop-Cakmak O, Keskin O, GURSOY A, GURSOY-OZDEMIR Y. Neuropsychiatric Symptoms of COVID-19 Explained by SARS-CoV-2 Proteins' Mimicry of Human Protein Interactions. *Front Hum Neurosci* 2021, 15:656313, doi: 10.3389/fnhum.2021.656313
68. Desplats P, Lee HJ, Bae EJ, Patrick C, Rockenstein E, Crews L et al. Inclusion formation and neuronal cell death through neuron-to-neuron transmission of alpha-synuclein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009 106:13010-13015, doi: 10.1073/pnas.0903691106, Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009, 106(41):17606
69. Masuda-Suzukake M, Nonaka T, Hosokawa M, Oikawa T, Arai T, Akiyama H et al. Prion-like spreading of pathological α -synuclein in brain. *Brain* 2013, 136:1128-1138, doi: 10.1093/brain/awt037
70. Gareau MG, Wine E, Rodrigues DM, Cho JH, Whary MT, Philpott DJ et al. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. *Gut* 2011, 60:307-317, doi: 10.1136/gut.2009.202515
71. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry* 2013, 18:666-673, doi: 10.1038/mp.2012.77
72. Diaz Heijtz R. Fetal, neonatal, and infant microbiome: Perturbations and subsequent effects on brain development and behavior. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016, 21:410-417, doi: 10.1016/j.siny.2016.04.012
73. Neufeld KA, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Effects of intestinal microbiota on anxiety-like behavior. *Commun Integr Biol* 2011, 4:492-494, doi: 10.4161/cib.4.4.15702
74. Bercik P. The microbiota-gut-brain axis: learning from intestinal bacteria? *Gut* 2011, 60(3):288-289, doi: 10.1136/gut.2010.226779
75. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol* 2004, 1:263-275, doi: 10.1113/jphysiol.2004.063388
76. Friedland RP. Mechanisms of molecular mimicry involving the microbiota in neurodegeneration. *J Alzheimers Dis* 2015, 45:349-362, doi: 10.3233/JAD-142841
77. Hill JM, Lukiw WJ. Microbial-generated amyloids and Alzheimer's disease (AD). *Front Aging Neurosci* 2015, 10:9, doi: 10.3389/fnagi.2015.00009
78. Miraglia F, Colla E. Microbiome, Parkinson's Disease and Molecular Mimicry. *Cells* 2019, 7:222, doi: 10.3390/cells8030222
79. Wang Q, Luo Y, Ray Chaudhuri K, Reynolds R, Tan EK, Pettersson S. The role of gut dysbiosis in Parkinson's disease: mechanistic insights and therapeutic options. *Brain* 2021, 22:2571-2593, doi: 10.1093/brain/awab156
80. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011, 108(Suppl 1):4586-4591, doi: 10.1073/pnas.1000097107.
81. Brandscheid C, Schuck F, Reinhardt S, Schäfer KH, Pietrzik CU, Grimm M, Hartmann T et al. Altered gut microbiome composition and tryptic activity of the 5xFAD Alzheimer's mouse model. *J Alzheimers Dis*. 2017, 56:775-788, doi: 10.3233/jad-160926
82. Zhang JC, Yao W, Dong C, Yang C, Ren Q, Ma M et al. Blockade of interleukin-6 receptor in the periphery promotes rapid and sustained antidepressant actions: a possible role of gut-microbiota-brain axis. *Transl Psychiatry* 2017, 7:e1138, doi: 10.1038/tp.2017.112

83. He Y, Kosciolk T, Tang J, Zhou Y, Li Z, Ma X et al. Gut microbiome and magnetic resonance spectroscopy study of subjects at ultra-high risk for psychosis may support the membrane hypothesis. *Eur Psychiatry* 2018, 53:37-45, doi: 10.1016/j.eurpsy.2018.05.011. Epub 2018 Jun 2
84. Schwarz E, Maukonen J, Hyytiäinen T, Kieseppä T, Orešič M, Sabunciyan S et al. Analysis of microbiota in first episode psychosis identifies preliminary associations with symptom severity and treatment response. *Schizophr Res* 2018, 192:398-403, doi: 10.1016/j.schres.2017.04.017
85. Shen Y, Xu JT, Li ZY, Huang YC, Yuan Y, Wang JX, et al. Analysis of gut microbiota diversity and auxiliary diagnosis as a biomarker in patients with schizophrenia: a cross-sectional study. *Schizophr Res* 2018, 197:470–477, doi: 10.1016/j.schres.2018.01.002
86. Yuan X, Zhang P, Wang Y, Liu Y, Li X, Kumar BU et al. Changes in metabolism and microbiota after 24-week risperidone treatment in drug naïve, normal weight patients with first episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2018, doi: 201:299-306, doi: 10.1016/j.schres.2018.05.017
87. Marin IA, Goertz JE, Ren T, Rich SS, Onengut-Gumuscu S, Farber E et al. Microbiota alteration is associated with the development of stress-induced despair behavior. *Sci Rep.* 2017, 7:43859, doi: 10.1038/srep43859
88. Yang C, Qu Y, Fujita Y, Ren Q, Ma M, Dong C et al. Possible role of the gut microbiota-brain axis in the antidepressant effects of (R)-ketamine in a social defeat stress model. *Transl Psychiatry* 2017, 7:1294, doi: 10.1038/s41398-017-0031-4
89. Getachew B, Aubee JI, Schottenfeld RS, Csoka AB, Thompson KM, Tizabi Y. Ketamine interactions with gut-microbiota in rats: relevance to its antidepressant and anti-inflammatory properties. *BMC Microbiol* 2018, 18:222, doi: 10.1186/s12866-018-1373-7
90. Coyle JT. NMDA receptor and schizophrenia: a brief history. *Schizophr Bull* 2012, 38:920-926, doi: 10.1093/schbul/sbs076
91. McCutcheon RA, Krystal JH, Howes OD. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry* 2020, 1:15-33, doi: 10.1002/wps.20693
92. Barbosa RSD, Vieira-Coelho MA. Probiotics and prebiotics: focus on psychiatric disorders - a systematic review. *Nutr Rev* 2020, 78:437-450, doi: 10.1093/nutrit/nuz080
93. Ansari F, Pourjafar H, Tabrizi A, Homayouni A. The Effects of Probiotics and Prebiotics on Mental Disorders: A Review on Depression, Anxiety, Alzheimer, and Autism Spectrum Disorders. *Curr Pharm Biotechnol* 2020, 21:555-565, doi: 10.2174/1389201021666200107113812
94. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdj A et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr* 2011, 105:755– 764, doi: 10.1017/S0007114510004319
95. Akbari E, Asemi Z, Daneshvar Kakhaki R, Bahmani F, Kouchaki E, Tamtaji OR et al. Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. *Front Aging Neurosci* 2016, 8: 256, doi: 10.3389/fnagi.2016.00256
96. Nimgampalle M, Kuna Y. Anti-Alzheimer Properties of Probiotic, *Lactobacillus plantarum* MTCC 1325 in Alzheimer's Disease induced Albino Rats. *J Clin Diagn Res* 2017, 8:01-05, doi: 10.7860/JCDR/2017/26106.10428. Epub 2017 Aug 1
97. Tamtaji OR, Taghizadeh M, Daneshvar Kakhaki R, Kouchaki E, Bahmani F, Borzabadi S et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 2019, 38:1031-1035, doi: 10.1016/j.clnu.2018.05.018

98. Chung YC, Jin HM, Cui Y, Kim DS, Jung JM, Park JI et al. Fermented milk of *Lactobacillus helveticus* IDCC3801 improves cognitive functioning during cognitive fatigue tests in healthy older adults. *J. Funct. Foods* 2014, 10:465– 474, doi: 10.1016/j.jff.2014.07.007
99. Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition* 2016, 32:315-320, doi: 10.1016/j.nut.2015.09.003
100. Liu S, Gao J, Zhu M, Liu K, Zhang HL. Gut Microbiota and Dysbiosis in Alzheimer's Disease: Implications for Pathogenesis and Treatment. *Mol Neurobiol* 2020, 57:5026-5043, doi: 10.1007/s12035-020-02073-3

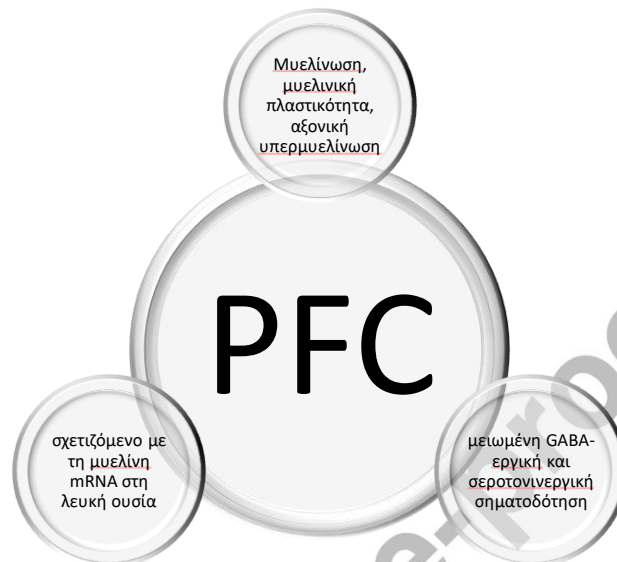
άξονας GM –εγκεφάλου (GBA)



GBA: άξονας εντέρου / εντερικού μικροβιώματος - εγκεφάλου (gut/microbiome brain axis), GM: εντερικό μικροβίωμα (gut microbiome), VN: πνευμονογαστρικό νεύρο (vagus nerve)

Εικόνα 1. Αμφίδρομη ρύθμιση του άξονα εντερικού μικροβιώματος – εγκεφάλου

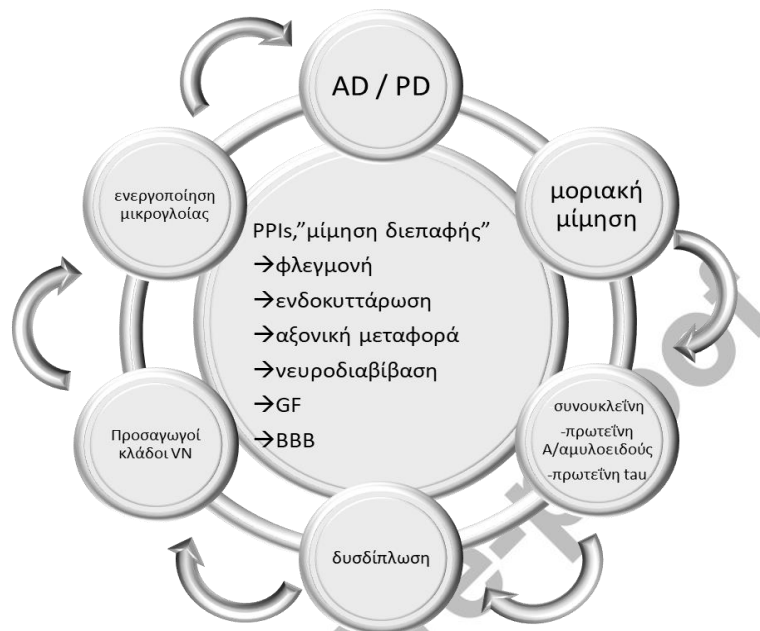
δυσβιωτικές αλλαγές του GM → MDD



PFC: προμετωπιαίος φλοιός (prefrontal cortex), MDD: Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή (Major Depressive Disorder), GM: εντερικό μικροβίωμα (gut microbiome), GABA: γάμμα (γ)-άμινο-βουτυρικό οξύ (*gamma* (γ)-*Aminobutyric acid*)

Εικόνα 2. Δυσβίωση, εντερικό μικροβίωμα και μείζονα καταθλιπτική διαταραχή

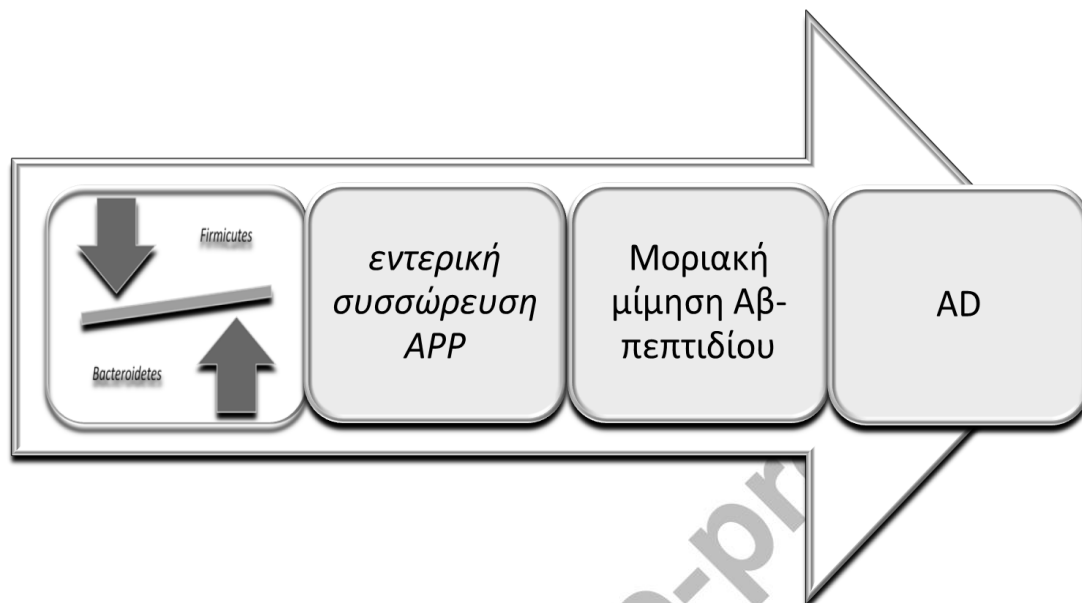
GM → ψευδονευροδιαβίβαση → νευροεκφύλιση



GM: εντερικό μικροβίωμα (gut microbiome), AD: νόσος του Alzheimer (Alzheimer's disease), PD: νόσος του Parkinson (Parkinson's disease), VN: πνευμονογαστρικό νεύρο (vagus nerve), GF: παραγοντες (νευρο-)ανάπτυξης (growth factors), BBB: αιματοεγκεφαλικός φραγμός (blood brain barrier), PPIs: αλληλεπιδράσεις πρωτεΐνης προς πρωτεΐνη (protein-protein interactions)

Εικόνα 3. Εντερικό μικροβίωμα, «ψευδονευροδιαβίβαση» και νευροεκφύλιση

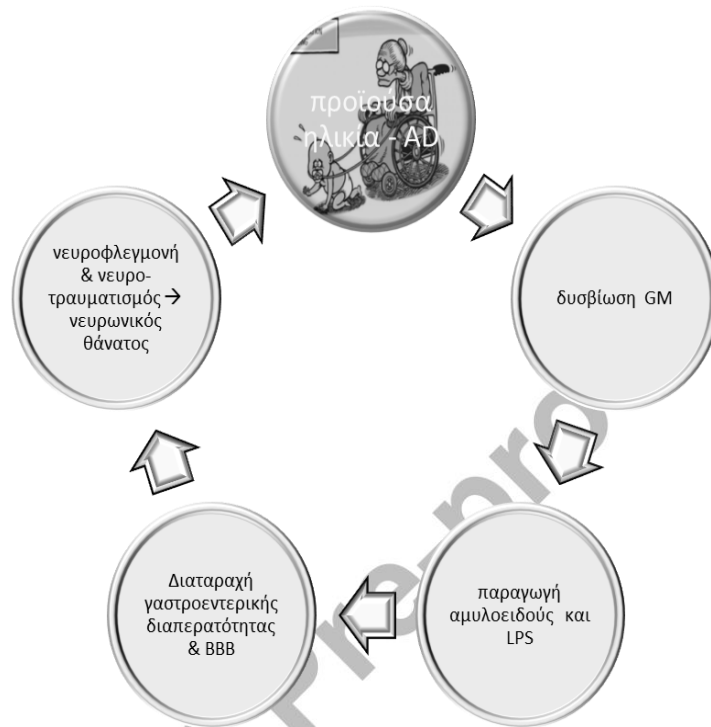
Δυσβίωση, εντερικό μικροβίωμα, AD



APP: πρόδρομη πρωτεΐνη του αμυλοειδούς (amyloid precursor protein), AD: νόσος του Alzheimer, LPS: λιποπολυσακχαρίτες (lipopolysaccharides)

Εικόνα 4. Δυσβίωση, εντερικό μικροβίωμα και νόσος του Alzheimer

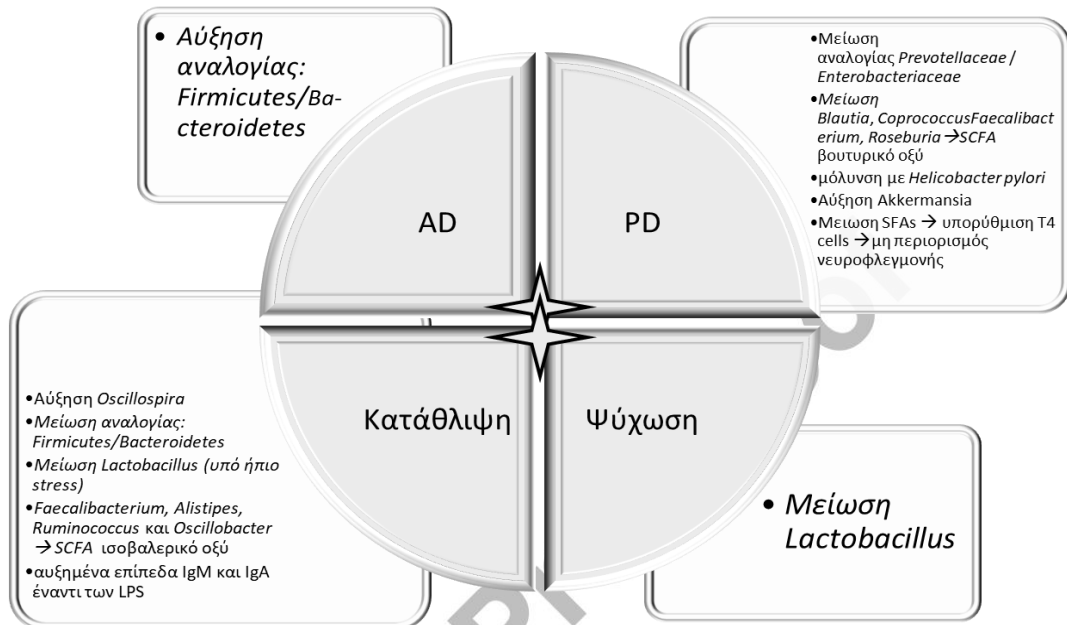
Ηλικιο-εξαρτώμενη δυσβίωση GM → AD



GM: εντερικό μικροβίωμα, AD: νόσος του Alzheimer (Alzheimer's disease), BBB: αιματοεγκεφαλικός φραγμός (blood brain barrier)

Εικόνα 5. Ηλικιο-εξαρτώμενη δυσβίωση του εντερικού μικροβιώματος στη νόσο του Alzheimer

αλληλεπίδραση GM – εγκεφάλου στην παθογένεση ν/ψ διαταραχών



AD: νόσος του Alzheimer (Alzheimer's disease), PD: νόσος του Parkinson (Parkinson's disease), LPS: λιποπολυσακχαρίτες (*lipopolysaccharides*), SCFA: λιπαρό οξύ κοντής αλύσου (short-chain fatty acid), T4 cells: T4 λεμφοκύτταρα, ν/ψ: νευρολογικών και ψυχιατρικών

Εικόνα 6. Αλληλεπίδραση εντερικού μικροβιώματος – εγκεφάλου στην παθογένεση ν/ψ διαταραχών

SPECIAL ARTICLE

“Pseudoneurotransmission” and gut microbiome – brain communication in neuropsychiatric disorders

Christos Ch. Liapis¹⁻⁴

1. *Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece.*
2. *Therapy Center for Dependent Individuals, Athens, Greece.*
3. *Public Health Experts Committee, Athens, Greece.*
4. *Philips University, Nicosia, Cyprus*

ARTICLE HISTORY: Received 22 March 2024 / Revised 19 November 2024 / Published Online 15 December 2024

-----ABSTRACT-----

The gut microbiome, which comprises symbiotic bacteria colonizing the human digestive tract, undergoes dynamic changes during the lifespan, as evidenced by the fact that the number of species and the diversity of their composition decrease significantly with age. The aim of this review is to illuminate bilateral neuroimmunological pathways that determine the role of gut microbiome dysbiosis, not only as a cause but also as a byproduct of many neurodegenerative diseases of the CNS, such as Alzheimer's disease (AD) and Parkinson's disease (PD), but also in the frame of several behavioral and psychiatric pathological conditions such as depressive and anxiety disorders, schizophrenia, and autism spectrum disorder (ASD). Dysbiosis, in particular, reveals a model of “deceptive” mimicry of host molecules that might cause abnormal folding (“misfolding”) and pathological aggregation of A β -peptide, leading to its dispersion through the gut-brain axis, precipitating microglia cell activation. By controlling myelination at the prefrontal cortex (PFC), a crucial area for multifaceted cognitive behavior, forecasting, and decision-making, the gut/microbiome-brain axis influences mood and social behavior, since major depressive disorder is correlated to white matter disturbance in the PFC, due to dysregulations in the expression of myelin-related mRNA in this area. The gut microbiome is altered in psychosis compared to healthy controls, while medication with antipsychotics may result in reduced microbial community diversity. The vagus nerve, as a key element of the parasympathetic nervous system, regulating immune responses, may “detect” gut microbiome metabolites and transfer this intestinal information to the CNS, through its afferents, as in a “pseudo-neurotransmission” process. Scientific interest towards microbiome-based therapies increases as psychobiotics (which are strains of probiotics/prebiotics with specific properties to influence the gut-brain axis) appear to be able to exercise a beneficial effect in many CNS disorders. Lifestyle modifications, such as dietary interventions via psychobiotics intake that might enhance the gut microbiome's ability to produce beneficial metabolites that exert therapeutic effects on intestinal permeability, cognitive function, and immunity, may reveal new research pathways and therapeutic directions leading to a radical change of the “epistemology paradigm” as far as prevention and treatment of major neuro-psychiatric disorders is concerned.

KEYWORDS: Gut microbiome, mental health, psychiatric disorders, neurological disorders,

pseudoneurotransmission.

Corresponding Author: Christos Ch. Liapis, Therapy Center for Dependent Individuals, President's Office, 24 Sorvolou Str, 4th Floor – 11636, Athens, Greece, Email: chliapis@yahoo.gr

Journal Pre-proof