FURG

Vittalle

ISSN 2177-7853

Envolvimento da flora intestinal na modulação de doenças psiquiátricas

Gilliard Lach[a*], Lívia Hecke Morais[a,b,e], Ana Paula Ramos Costa[a,c], Alexandre Ademar Hoeller[d]

[a]APC Microbiome Institute, University College Cork, Cork, Irlanda
[b]Department of Anatomy and Neuroscience, University College Cork, Cork, Irlanda
[c]Departamento de Farmacologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil
[d]Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil
[e]Fundação Capes, Ministério da Educação do Brasil, Brasília, Brasil.

Histórico do Artigo
Recebido em: 29/11/2016
Aceito em: 06/02/2017

Palavras-chave
flora intestinal
eixo encéfalo-intestinal
doenças psiquiátricas

*Keywords
Gut microbiota
Gut-brain axis
Psychiatric diseases

*Autor correspondente:
gilliard.lach@gmail.com
(G. Lach)

RESUMO

Nos últimos anos, o envolvimento da flora intestinal na regulação de processos mediados pelo sistema nervoso central (SNC) tem despertado grande interesse de neurocientistas (um campo de pesquisa até então exclusivo dos microbiologistas). Nesse ínterim, estudos vêm revelando como a composição da flora intestinal pode participar da fisiologia normal do indivíduo, assim como a associação entre alterações da composição e diversidade da flora e o desenvolvimento de diversas doenças psiquiátricas. Esta comunicação encéfalo-intestinal tende a ocorrer utilizando diferentes vias, como a comunicação por meio endócrino, imunológico e/ou neuronal. Esta troca de informações é diretamente influenciada pela composição da flora intestinal. Estudos pré-clínicos em animais, onde a flora intestinal é alterada, sugerem que as bactérias intestinais regulam vários genes e neurotransmissores envolvidos na modulação de doenças psiquiátricas, como a ansiedade, depressão e o autismo. Desta forma, o conceito de eixo encéfalo-intestinal sugere que a modulação da flora intestinal pode ser uma importante estratégia para o desenvolvimento de novas formas de prevenção e tratamento de doenças do SNC.

Involvement of gut microbiota in the modulation of psychiatric diseases

ABSTRACT - In the past few years, the involvement of the gut microbiota in the regulation of processes mediated by the central nervous system (CNS) has aroused great interest of neuroscientists (a research field previously exclusive to microbiologists). In the meantime, studies have revealed how the gut microbiota composition can participate in the normal physiology of the individual, as well as the association between changes in the gut microbiota composition and diversity and the development of several psychiatric disorders. This gut-brain axis communication tends to occur through different pathways, such as endocrine, immunological and/or neuronal. This exchange of information is directly influenced by the gut microbiota composition. Preclinical studies in animals with animals that had the gut microbiota composition altered suggests that gut bacteria regulate various genes and neurotransmitters involved in the modulation of psychiatric disorders, such as anxiety, depression and autism. Thus, the concept of the brain-gut axis suggests that the microbiota modulation can be an important strategy for the development of new therapeutic strategies.

1. Introdução

Do ponto de vista antropocêntrico, o ser humano é o resultado da união de genes em um óvulo fertilizado. No entanto, somos muito mais do que isso. Os cerca de vinte e três mil genes oriundos de nossos pais são apenas uma ínfima porção do total de genes presentes no nosso corpo quando levamos em conta os micro-organismos que nos habitam – e que podem ultrapassar os três milhões. Parece claro que a maioria destes organismos "estranhos" à

identidade humana não são apenas parasitas querendo se aproveitar. Os humanos, assim como outros mamíferos, vivem uma relação harmônica com grande quantidade de micro-organismos comensais (como vírus, fungos e protozoários), que estão presentes em toda a extensão da pele até o intestino, onde há maior concentração deles (principalmente bactérias).

Estes micro-organismos comensais e o hospedeiro humano estabelecem uma relação simbiótica que envolve proteção contra patógenos, absorção e distribuição de nutrientes e metabolização de substâncias tóxicas, enquanto o hospedeiro fornece as condições ideais para que estes vivam em segurança. Além disso, estudos recentes têm mostrado que essa relação pode ir além e alterar funções fisiológicas, como digestão e saciedade, tendo consequências sobre a função encefálica através de vias bidirecionais de comunicação entre o trato gastrointestinal (GI) e o Sistema Nervoso Central (SNC) (1).

Estas vias de comunicação podem ser de origem hormonal, nervosa e/ou imunológica (2–4). Nos últimos anos, pesquisadores têm demonstrado que a interação entre o SNC e o trato GI é fortemente modulada pela flora intestinal e vai além da regulação da função digestiva e saciedade, sendo também associada com inflamações intestinais e distúrbios alimentares, bem como na modulação de respostas ao estresse e o comportamento do hospedeiro (1,4–6).

O fato de doenças consideradas de origem periférica, como a síndrome do intestino irritável, ter uma alta taxa de comorbidade com a ansiedade e estresse, além de manipulações na flora intestinal promover alterações no funcionamento do SNC e no comportamento, evidencia a importância da interação entre o sistema digestório, flora intestinal e SNC na homestase fisiológica (6,7). Desta forma, desequilíbrios nesta comunicação podem levar ao desenvolvimento de doenças psiquiátricas como a ansiedade, depressão, autismo e esquizofrenia. Esta revisão pretende fornecer uma visão ampla de como a relação entre a flora intestinal e o SNC ocorre, e quais as consequências e possíveis mecanismos envolvidos nesta comunicação na modulação de doenças do SNC.

2. Material e métodos

Este trabalho caracteriza-se por uma revisão de literatura formulada a partir da seleção de artigos científicos publicados nos últimos 30 anos e obtidos nos bancos de dados *PubMed*, *Science Direct*, *Google Scholar* e *Sci-Hub*, utilizando-se as seguintes palavras-chave: "*gut bacteria*", "*gut microbiota*", "*microbiome*", "*behavior*", "*gut-brain axis*", "*gastrointestinal tract*" e "*neurogastroenterology*" e suas combinações. Trabalhos relevantes e revisões sistemáticas também foram consideradas. Todos os estudos foram discutidos em detalhe entre os autores antes de serem incluídos neste manuscrito.

3. Resultados e discussão

A FLORA INTESTINAL

A influência do trato GI sobre o comportamento humano é, muitas vezes, resultante da atividade de microrganismos intestinais e, portanto, deve ser considerada como um potencial alvo para novas opções de tratamento de doenças (1,8–10). Embora fungos e vírus também estejam presentes, as bactérias representam a maior parte dos microrganismos comensais no intestino e, devido a isso, são os mais estudados pela comunidade científica. A flora intestinal "normal" de um mamífero adulto é extremamente diversificada, consistindo em centenas de espécies de bactérias, com uma concentração de 10^{12} células por grama no intestino grosso, equivalente a quase 90 % de todas as células de um mamífero adulto

(11,12). Entretanto, dentre os mais de 50 filos bacterianos presentes no intestino, a vasta maioria é representada por menos de 1/5 deste total (11,13,14).

A composição e diversidade da flora intestinal começa a transformar-se imediatamente após o parto, quando os recém nascidos são expostos ao ambiente externo, mantendo-se em constante evolução até atingir um ponto homeostático durante a fase adulta (15,16). A diversidade na população bacteriana intestinal pode ser influenciada por vários fatores, como, a via de parto (17) e, subsequentemente, pela amamentação (18) e introdução de dieta sólida (19). Após o parto normal, a flora intestinal é colonizada por bactérias encontradas no canal vaginal materno e no reto, as quais são ingeridas pelo neonato a medida que ele passa pelo canal. Inicialmente, esta microbiota é, em grande parte, formada por bactérias ácido-láticas como o *Lactobacillus*, além de *Prevotella* e *Sneathia* (20). Entretanto, no parto cesárea, a microbiota adquirida é predominantemente composta por microrganismos presentes na pele e no ambiente, caracterizada pelos gêneros *Staphylococcus*, *Corynebacterium* e *Propionibacterium*, com pouca abundância em *Bifidobacterium e Bacteroides* (21).

A colonização da flora intestinal no início da vida coincide com um período crítico do desenvolvimento imunológico, endócrino e do SNC, durante o qual estes estão suscetíveis a alterações da microbiota (22,23). A influência da microbiota intestinal sobre os demais sistemas pode ter consequências até a fase adulta, podendo manifestar-se através de alterações no metabolismo e da resposta imunológica. Tais modificações podem tornar o indivíduo mais resiliente ou mais suscetível ao desenvolvimento de psicopatologias (23–25). Aos três anos de idade, a flora intestinal começa a se estabilizar e assume um padrão semelhante à microbiota do indivíduo adulto. Nesta fase, diferenças interpessoais podem ser acentuadas pelo uso de antibióticos, diferentes dietas e exercício físico (26–28).

Entre os filos de bactérias encontradas no intestino adulto, Bacteriodetes e Firmicutes são as mais abundantes e representam quase 90 % em toda a flora intestinal (14,29). Gêneros destes filos, como *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* e *Bacteroides* podem promover benefícios ao hospedeiro, como por exemplo, a degradação de fibras não digeríveis, proteção contra bactérias patogênicas (através da formação de barreiras físicas), melhora da imunidade inata e síntese de nutrientes essenciais, como a vitamina K (14,30,31). Por exemplo, a ingestão de carboidratos complexos, ricos em fibras, aumenta a concentração de espécies de Firmicutes e Bacteroidetes (32–35). As bactérias intestinais também são particularmente importantes para a síntese de triptofano, um aminoácido essencial para a síntese proteica e do 5-hidroxitriptano (serotonina), melatonina e metabólitos como o ácido quinurênico, ácido quinolínico e nicotinamida (36–40). Estudos que investigam o impacto de alterações da flora intestinal sobre o organismo - como através do uso de animais livres de germes (*germ-free*), tratados com antibióticos e probióticos, com infecção do trato GI ou através do transplante de fezes - sugerem que a comunicação encéfalo-intestinal é fortemente influenciada pela flora intestinal, modulando desde o funcionamento neuronal até o comportamento do indivíduo (1,41–43). Os principais aspectos relacionados à comunicação existente entre o intestino e o encéfalo serão discutido a seguir.

EIXO ENCÉFALO-INTESTINAL

A ideia de que há interação entre o sistema digestório e o encéfalo não é recente. Emoções extremas podem causar o famoso "frio na barriga" e provocar até diarreias e/ou vômitos. Desde o século XIX especula-se o impacto recíproco do trato GI no encéfalo, mas somente nas últimas décadas uma rota bidirecional de comunicação entre estes sistemas, posteriormente denominados eixo encéfalo-intestinal, tornou-se reconhecido (44,45). Atualmente, está claro que a função deste eixo não se limita apenas à regulação central da saciedade (1). De fato, doenças nas quais os principais sintomas estão ligados ao trato GI,

como a síndrome do cólon irritável – geralmente associadas com transtornos do humor e estresse – são hoje amplamente conhecidas pela associação com alterações na comunicação entre o encéfalo e o intestino (1,30,43,46). Do trato GI, a informação sensorial pode ser influenciada pela flora intestinal e então ser processada e transmitida individualmente, ou coletivamente, por diferentes vias de comunicação, como a via neuronal, hormonal e/ou imunológica, antes de ser recebida pelo cérebro. Modificações nas vias de comunicação entre o intestino e o encéfalo são responsáveis por profundos efeitos no desenvolvimento e homeostase do SNC, alterando funções fisiológicas e patológicas do indivíduo (47–50) (Figura 1).

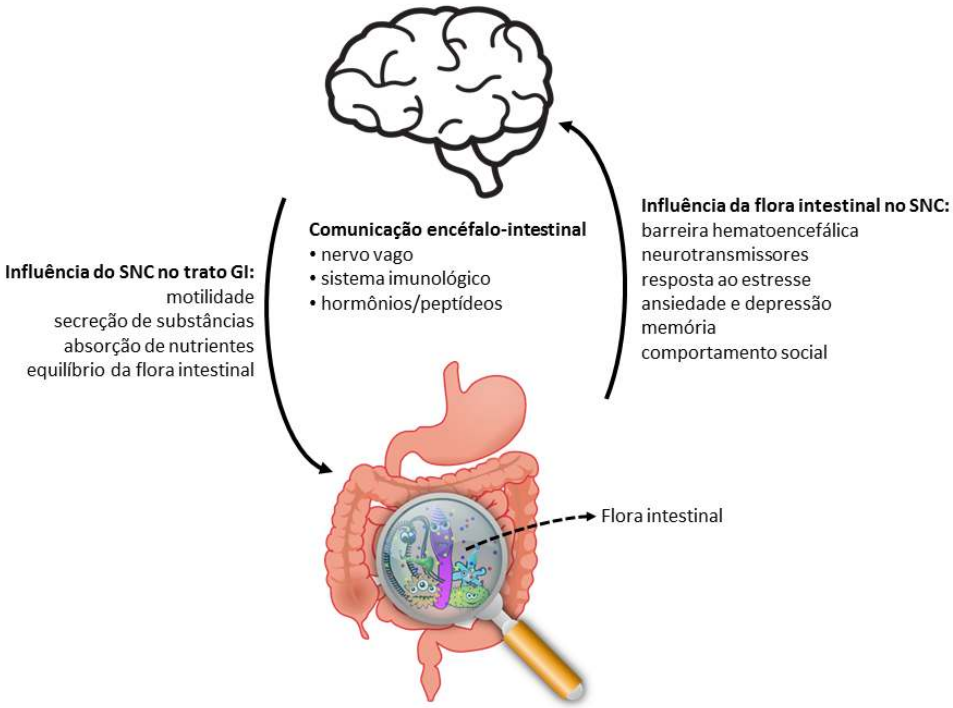


Figura 1. Interação bidirecional entre a flora intestinal e o SNC.

Regulação endócrina e controle hormonal

A via endócrina, mediada principalmente pelo eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e por hormônios do trato GI é talvez a mais importante forma de comunicação do eixo encéfalo-intestinal, já que hormônios circulam pela corrente sanguínea e capilares linfáticos em baixa concentração e podem atuar em órgãos distantes do seu local de liberação, além de ligar em receptores presentes em terminações nervosas do sistema nervoso entérico e nervo vago, bem como em células imunológicas (50,51). O estresse é um fator primordial no controle da composição da microbiota intestinal. Por exemplo, hormônios relacionados a respostas ao estresse, como o cortisol (em humanos) e a corticosterona (em roedores), podem afetar a permeabilidade intestinal e modular funções e composição da barreira da mucosa intestinal (52), alterando a microbiota (53,54). A barreira intestinal é normalmente composta por bactérias comensais, células especializadas que liberam diferentes hormônios e pela lâmina própria interna, que é onde a maioria das células de defesa estão localizadas (55). Entre as células epiteliais, existem complexos juncionais que promovem uma barreira de permeabilidade seletiva entre o interior e o exterior do intestino, restringindo a passagem de compostos não desejados (54,56). Estes complexos juncionais são expandidos quando a permeabilidade intestinal começa a se comprimir em resposta a citocinas inflamatórias,

permitindo que moléculas maiores, como antígenos da dieta e bactérias, atravessem o epitélio (57,58). O aumento da permeabilidade intestinal pode então ter implicações ao SNC através de um efeito em cascata, onde uma simples inflamação pode aumentar a permeabilidade intestinal, e consequentemente, induzir um processo inflamatório sistêmico duradouro e o desenvolvimento de psicopatologias, como a depressão (58,59). Dentro deste contexto, um estudo onde camundongos são assépticos desde o nascimento, demonstrou que estes animais apresentavam respostas exageradas ao estresse quando comparados ao grupo que vivia em condições normais (não estéril) (50). Sudo e colegas (50) também verificaram que a resposta exagerada ao estresse é normalizada com a recolonização da flora intestinal dos animais livres de microrganismos. Além disso, alterações na comunidade bacteriana intestinal, como mudanças na quantidade relativa e na diversidade de várias espécies de bactéria, são também observadas em adultos expostos ao estresse crônico, e estas alterações são acompanhadas do aumento de diversas citocinas, tanto pró-inflamatórias (IL-8 e IL-1), como anti-inflamatórias (IL-10) (60). A resposta imunológica será discutida em mais detalhes adiante (tópico "resposta imunológica").

Dentre as substâncias liberadas no trato GI estão os ácidos graxos de cadeia curta (do inglês *short-chain fatty acid,* SCFAs) e os peptídeos intestinais. SCFAs são um conjunto de ácidos graxos (principalmente propionato, butirato e acetato) sintetizados através da fermentação de polissacarídeos complexos por bactérias intestinais, como *Bacteroides, Bifidobacteium, Clostridium, Lactobacillus* e *Prevotella* (61,62). SCFAs produzem vários efeitos no organismo de mamíferos, como a regulação de processos fisiológicos, metabólicos, regulatórios e comportamentais. Alterações na formação e no metabolismo dos SCFAs podem facilitar o desenvolvimento de doenças psiquiátricas, já que os SCFAs estão envolvidos no fornecimento energético das células nervosas (61,63,64). Além disso, a atividade do sistema nervoso simpático é sujeita à regulação do propionato através de receptores de SCFAs (conhecidos como FFARs, do inglês *free fatty acid receptors*) localizados em terminações nervosas do sistema nervoso entérico. SCFAs também diminuem a atividade de deacetilação de histonas cromossomais (HDACs, do inglês *histone deacetylases*), que são fundamentais para a reparação do DNA e podem, consequentemente, melhorar o estado de saúde de pacientes com Parkinson, depressão e esquizofrenia (61).

O intestino também é provido de células especializadas chamadas de células enteroendócrinas (EECs, do inglês *enteroendocrine cells*). As EECs são capazes de produzir peptídeos e outras moléculas sinalizadoras como serotonina, colecistoquinina (CCK), peptídeo do tipo glucagon (GLP-1) e peptídeo YY (PYY), principalmente quando há ingestão de alimentos ricos em gordura e carboidratos (51,65,66). Estes peptídeos intestinais atuam através da ativação de receptores próprios, localizados em terminações do nervo vago, onde inibem o esvaziamento gástrico, induzem a saciedade e reduzem o tamanho da refeição (67). Além disso, estes receptores estão expressos em regiões do SNC como o núcleo do trato solitário (NTS) e o hipotálamo, considerados a porta de entrada do encéfalo para a comunicação periférica. Importante ressaltar que ainda é incerto se os peptídeos intestinais ligam-se aos receptores centrais (68). Interessantemente, as EECs encontram-se expostas na flora intestinal, onde interferem no funcionamento da liberação de peptídeos intestinais. Por exemplo, camundongos livres de germes apresentam alterações no número de EECs no íleo e no cólon, além de apresentarem redução na expressão de PYY, GLP-1 e CCK (69). Estes resultados sugerem que a flora intestinal pode estimular a síntese de peptídeos. A produção peptidérgica, em especial o GLP-1, é também aumentada por SCFAs através da ativação de receptores FFAR (70,71). Por último, substâncias prebióticas como oligofrutose e inulina (polissacarídeo da frutose com alta concentração de fibras) estimulam a proliferação de bactérias comensais e, consequentemente, de SCFAs. Em adição, estes efeitos são acompanhados da promoção de saciedade em ratos e humanos de forma dependente do

aumento de GLP-1 e diminuição de grelina no intestino, reforçando o papel modulador da flora intestinal na sinalização peptidérgica (72,73).

Resposta imunológica

Inicialmente, acreditava-se que todo microrganismo era patógeno (que poderiam causar doenças infecciosas) e que, nesse sentido, o sistema imune deveria reconhecer e aniquilar estes invasores. Hoje em dia, sabemos que o sistema imune evoluiu de maneira tal que permite – dentro de um universo de microrganismos diariamente presentes em nossas vidas através da alimentação e de contatos íntimos como o beijo – a discriminação entre aqueles patógenos e os comensais. Esta harmonia entre o sistema imunológico e microrganismos externos colabora com a homeostase do organismo do hospedeiro.

A microbiota intestinal e as células imunológicas do trato GI interagem entre si através da mucosa do trato GI e podem se comunicar com o encéfalo através do nervo vago ou ter acesso direto através de células imunológicas presentes na circulação sanguínea. Por exemplo, imunodeficiências e alterações na mucosa gástrica são observadas em camundongos livre de microrganismos, evidenciando que o sistema imune depende da colonização da flora intestinal para a sua completa maturação, que é iniciada no período fetal (74–76). De fato, a flora intestinal parece "educar" o sistema imune através de bactérias específicas que sobrevivem e se proliferam durante processos inflamatórios (77,78). Acredita-se que estas bactérias específicas (chamadas de patobionte) estimulem a produção de proteínas antibacterianas e uma variedade de componentes imunológicos que auxiliam o organismo a desempenhar uma resposta imunológica adequada (78). Patobiontes também podem atravessar a barreira epitelial de forma transiente para promover a sua ação (74,78). Por outro lado, a eliminação destas bactérias pode retardar a indução de antígenos e outras moléculas que residem na lâmina própria e são responsáveis pelas respostas inflamatórias. Em doenças como a síndrome do intestino irritável e a depressão, onde o aumento da permeabilidade intestinal é um sintoma característico, a movimentação de bactérias do lúmen intestinal para a circulação sistêmica pode iniciar uma resposta inflamatória através da estimulação dos receptores do tipo Toll-4 em células imunológicas (59,79). Por exemplo, a inflamação intestinal causada pela bactéria *Campylobacter jejuni* em roedores está associada ao aumento da atividade neuronal no gânglio sensorial vagal e no NTS, que recebe projeções vagais, indicando que a inflamação intestinal é percebida (80) e demonstrando que a flora intestinal é capaz de modular a resposta inflamatória periférica e afetar a função encefálica e o comportamento.

O nervo vago

A comunicação neuronal é exercida através do sistema nervoso entérico e do nervo vago, e tem um papel fundamental nos sinais do encéfalo para o trato GI e vice-versa, participando diretamente na regulação alimentar (incluindo esvaziamento gástrico), da secreção de ácido gástrico e de respostas inflamatórias (45). Fibras nervosas oriundas do trato GI estão localizadas no NTS, onde a informação gerada em órgãos periféricos é transmitida para várias regiões do encéfalo, incluindo áreas associadas ao comportamento, estresse e doenças afetivas (81,82). Os terminais nervosos vagais possuem diversos receptores que são ativados em resposta a nutrientes e outras substâncias que entram em contato com a mucosa do lúmen (82). Evidências obtidas em estudos com animais demonstram a ativação do nervo vago por microrganismos, sendo esta responsável por alterar a função encefálica e, consequentemente, o comportamento. Por exemplo, o nervo vago parece ser importante, embora não fundamental, para que os efeitos de probióticos atinjam o SNC (34,83–86). Poutahidis e colaboradores (87) demonstraram que *Lactobacillus reuteri* aumentam a cicatrização de ferimentos em camundongos através do aumento da liberação de ocitocina

pelo hipotálamo, efeito que é imediatamente bloqueado quando a comunicação pelo nervo vago é interrompida (procedimento conhecido como vagotomia). Outra evidência desta relação foi demonstrada em estudo que observou os efeitos ansiolíticos do tratamento com *L. reuteri* em camundongos eram eliminados após a vagotomia (84). Em um modelo animal de colite, que é geralmente acompanhada de aumento da ansiedade, a vagotomia atenuou a ansiedade, indicando que o nervo vago é necessário nas alterações comportamentais associadas à inflamação intestinal (88). Por outro lado, quando a flora intestinal foi reduzida pelo uso de antibióticos, as alterações comportamentais e neuronais provocados pela ausência de bactérias intestinais ocorreram independentemente da atividade vagal (85). Conforme visto anteriormente, o eixo encéfalo-intestinal possui diferentes vias de comunicação, e a eliminação de uma via é geralmente compensada, ao menos em parte, por outra via de sinalização complementar. Além disso, ainda não está claro como a flora intestinal chega à mucosa onde as terminações nervosas se localizam, sendo que alterações da permeabilidade intestinal e a estimulação de peptídeos intestinais são as principais vias de acesso ao nervo vago. No entanto, novos estudos são necessários para um melhor entendimento do envolvimento da flora intestinal sobre processos do SNC.

Flora intestinal e doenças psiquiátricas

Apesar da ausência de evidências epidemiológicas que correlacionem patologias do SNC e a flora intestinal, vários estudos tem demonstrado a importância das bactérias intestinais na saúde e na doença (9,89,90). O desequilíbrio na composição e na diversidade da flora intestinal pode favorecer o desenvolvimento de doenças do SNC (1,12,91,92), bem como alterar a função cognitiva e a sociabilidade (26,93,94). Além disso, acredita-se que alterações da composição bacteriana intestinal no período inicial de vida possa ser refletida durante a fase adulta e influenciar respostas endócrinas e comportamentais ao estresse, mesmo que a flora intestinal esteja "normal" (23,89).

Como a Flora Intestinal pode afetar o SNC

Autismo

O autismo ou transtorno do espectro autista é uma doença caracterizada principalmente pelo déficit na interação social e comunicação. Embora o autismo seja uma doença multifatorial, distúrbios no trato GI estão associados à prevalência e severidade de sintomas da doença (95,96). Por exemplo, estudos com o objetivo de investigar o trato GI de pacientes autistas encontraram anormalidades na motilidade gástrica e aumento da permeabilidade intestinal, além de alterações na composição da flora (97,98). O mesmo perfil de alteração na composição da flora foi observado em modelos animais de autismo (99). Embora não se saiba claramente se as manifestações gastrointestinais são a causa direta da doença ou resultado de hábitos alimentares atípicos que autistas possuem. Estes achados enfatizam mudanças importantes que podem depender de fatores ligados ao trato GI, tanto em pacientes autistas como em modelos animais de autismo (97,100,101). Desta forma, acredita-se que alterações na flora intestinal possam promover um aumento na produção de neurotoxinas que contribuem para os sintomas autistas. Por exemplo, o uso de alguns antibióticos de ampla espectro como a vancomicina (que não apresenta absorção sistêmica) parece produzir benefícios em crianças autistas ao reduzir os sintomas de origem central da doença, como os prejuízos na sociabilidade e comunicação (102). Estudos clínicos têm indicado maior presença do gênero *Clostridium* em amostras de fezes de crianças autistas (101,103), enquanto outros tem mostrado menor presença das espécies de *Bifidobacteria* e aumento de *Lactobacillus* (104) e *Bacteroides* (105).

Investigações recentes usando modelos animais que mimetizam os sintomas de autismo, como através da imunoestimulação de camundongas prenhas com ácido polinosinico-

policitidilico (MIA, do inglês *maternal immune activation*) (106) e camundongos isogênicos BTBR T+tf/J (107), que induz, em roedores, características de autismo como déficits em sociabilidade e memória, além de comportamentos estereotipados e alterações neurofisiológicas, têm reafirmado o papel de certos componentes da flora intestinal no desenvolvimento do transtorno do espectro autista. Em particular, um estudo utilizando o modelo de camundongo MIA, demonstrou que o tratamento com a espécie de bactéria probiótica *B. fragilis* pode reverter as anormalidades comportamentais e fisiológicas relacionadas com o autismo observadas nestes roedores (97). Outra evidência revela que crianças autistas tendem a apresentar elevação da concentração de SCFAs no intestino, especialmente propionato, devido a uma alta atividade de *Clostridia* e a presença de outras bactérias incomuns ao indivíduo não autista (108). Importante, a administração central de propionato em ratos causa comportamentos característicos de pacientes autistas, como déficits sociais e cognitivos (109). Além disso, o propionato tem a capacidade de modular a expressão de genes relacionados ao autismo, sugerindo uma importante ligação entre este SCFA e o autismo (110). Todavia, devido à características multifatoriais para o desenvolvimento da doença de espectro autista e a ausência de modelos animais que englobam todos estes fatores, mais estudos são necessários para compreender o papel da flora intestinal nos sintomas do autismo. Por exemplo, saber quais filos ou gêneros de bactérias são essenciais para esta doença poderia auxiliar o desenvolvimento de probióticos e prebióticos que modulem especificamente certos nichos da flora intestinal em beneficio do paciente.

Depressão

A depressão é caracterizada por sentimentos de tristeza e vazio que são frequentemente associados com a perda da capacidade de experimentar prazer nas atividades cotidianas (anedonia) e sensação de fadiga, resultante de alterações neurofisiológicas e imunológicas (111). De forma interessante, modificações na permeabilidade intestinal promovem o extravasamento de endotoxinas pró-inflamatórias como o lipopolisacarídeo (LPS) na circulação sanguínea, que é conhecido por influenciar a modulação do SNC (112,113). Dentre os modelos animais de depressão, o de depressão induzida por separação maternal induz mudanças que vão além das comportamentais, como alterações no sistema imunológico e atividade neuronal (114). Por apresentar alta validade construtiva e preditiva, o modelo animal de depressão induzida por separação maternal tem sido frequentemente utilizado em estudos que investigam o papel da flora intestinal na depressão (115–117). Por exemplo, Gareau e colaboradores (118) verificaram que camundongos submetidos à separação maternal tiveram o comportamento do tipo depressivo revertido com tratamento dos probióticos *L. rhamnosus* e *L. helveticus*, além de normalizar a atividade do eixo-HPA Em ratos submetidos a separação maternal, demonstrou-se que *Bifidobacterium infantis* aliviou o comportamento do tipo depressivo, bem como atenuou citocinas pró-inflamatórias e regulou o metabolismo do triptofano e de outros neurotransmissores no SNC (117,119,120). Citocinas pró-inflamatórias também estão alteradas em um modelo de depressão induzida por infarto do miocárdio em ratos. Nestes animais, bactérias probióticas dos gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* reverteram o comportamento do tipo depressivo, reduziram a presença de citocinas pró-inflamatórias e restauraram a integridade da barreira do trato GI (121,122). De forma similar, *L. rhamnosus* reduziu o comportamento do tipo depressivo em camundongos através da redução da liberação de corticosterona plasmática e da regulação da expressão de receptores GABAérgicos em diferentes regiões do encéfalo, de uma forma dependente do nervo vago (84).

Utilizando outro modelo de depressão em roedores com alto grau de validade, pesquisadores identificaram que a bulbectomia em camundongos promove uma

redistribuição de diferentes filos de bactéria na flora intestinal (123). Da mesma maneira, modelos de estresse crônico que levam o roedor à anedonia têm identificado alterações na composição bacteriana intestinal, como diminuição da *Bacteroides* e o aumento de *Clostridium* no ceco (124). Estes dados pré-clínicos parecem estar de acordo com o observado em pacientes depressivos, indicando uma correlação entre depressão e composição da flora intestinal.

Estudos em primatas humanos e não humanos têm confirmado que o papel do estresse no início da vida têm um impacto negativo sobre a flora intestinal. Bailey e Coe (115) mostraram em um estudo em primatas que após três dias de separação maternal, estes apresentavam diminuição de *Lactobacillus* nas fezes. Além disso, estudos com pacientes depressivos identificaram diferenças significativas entre os sujeitos depressivos e voluntários saudáveis, incluindo aumento da espécie Alistipes (54,118,119). De maneira interessante, Alistipes estão associados com a síndrome do intestino irritável, além de influenciar a disponibilidade de triptofano no intestino, sendo que novas pesquisas são necessárias para esclarecer o papel de espécies de Alistipes no controle do sistema serotoninérgico na depressão (127,128). Os filos Bacteriodetes e Firmicutes também estão significantemente reduzidos em pacientes com depressão, mesmo quando critérios de exclusão são usados para eliminar a interferência de obesidade e doenças metabólicas (126). A presente literatura indica que o papel da flora intestinal no desenvolvimento da depressão está intimamente ligado à permeabilidade intestinal e extravasamento de substâncias, como células imunológicas, que acabam por influenciar processos neuroinflamatórios que contribuem com a depressão. No entanto, é necessário investigar o grau de participação dos diferentes gêneros de bactéria na permeabilidade intestinal para elucidar relação entre a flora intestinal e a depressão.

Transtorno de Ansiedade

O transtorno de ansiedade é caracterizado por perturbações mentais associados ao sentimento de ansiedade e medo, que envolve uma combinação de fatores de origem imunológica, endócrina e nervosa. A exposição a qualquer tipo de estresse, seja ele químico, biológico ou ambiental pode promover respostas de ansiedade, geralmente associada com a ativação do eixo-HPA. Comorbidades como a ansiedade e o estresse tem sido frequentemente associados com disfunções intestinais de diferentes intensidades, enquanto que ausência de flora intestinal ou a introdução de bactérias específicas, comensais ou patogênicas pode influenciar a reatividade ao estresse e a emocionalidade, indicando que há uma ligação entre o trato GI e o SNC (1).

Camundongos livres de microrganismos apresentam diversas alterações comportamentais, incluindo aumento da atividade locomotora e redução do comportamento relacionado à ansiedade, quando comparados a camundongos com a flora intestinal inalterada (40,129–131), podendo haver reversão desse quadro mediante a reintrodução da flora intestinal (132). Por outro lado, bactérias patogênicas também podem exacerbar a ansiedade, uma vez que a infecção induzida por *C. jejuni* acentuou o comportamento de ansiedade em roedores (133,134). O mesmo aconteceu quando camundongos foram infectados com *Trichuris* e, posteriormente, os sintomas foram revertidos com a administração da bactéria comensal *Bifidobacterium Longum*, mas não por *Lactobacillus*, indicando um efeito espécie-específico para flora intestinal (91). Como demonstrado por diferentes grupos de pesquisa, bactérias patogênicas, como o *Citrobacter rodentium*, promovem exacerbação de comportamentos relacionados a ansiedade via regulação do sistema imunológico (91,135). Interessantemente, a expressão de marcadores de ativação neuronal como o c-fos está aumentada no gânglio do nervo vago exclusivamente durante o teste para avaliar o perfil de ansiedade do camundongo, sugerindo que sinais oriundos de infecções intestinais podem motivar

mudanças no comportamento através da comunicação vagal (135). Por outro lado, bactérias probióticas podem modular de maneira positiva comportamentos relacionados à ansiedade. Determinadas espécies de bactérias comensais, como as do gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium,* tem propriedades ansiolíticas. O tratamento individual ou combinado com certas linhagens de *B. longum, B. infantis, L. helveticus,* ou *L. rhamansus* promoveram um comportamento do tipo ansiolítico em diferentes modelos animais (84,91,136–138). Além disso, roedores que recebem probióticos com propriedades ansiolíticas geralmente apresentam efeitos anti-estresse, reduzindo a resposta do eixo-HPA e melhorando a integridade da barreira intestinal (139,140). Ainda, os efeitos ansiolíticos da mistura de probióticos *L.helveticus* e *B.longum* mostraram-se eficazes não apenas em ratos mas também em humanos sem apresentar efeitos adversos (137), sugerindo que a formulação de compostos probióticos para uso diário poderia ser benéfica para indivíduos propensos a desenvolver estados ansiosos em situações de estresse cotidiano.

Também é possível transferir o comportamento do tipo ansiolítico através do transplante da flora intestinal de um animal que apresenta comportamentos do tipo ansiolítico inato para outro que desempenha comportamentos do tipo ansiogênico. Por exemplo, pesquisadores de Ontario, Canadá, utilizaram a técnica de transplante da flora intestinal (FMT, do inglês *feacal matter transplantation*) para transferir as fezes de camundongos BALB/C, que são naturalmente "ansiosos", para camundongos NIH suíços, que são pouco "ansiosos" ou vice versa, e verificaram que o fenótipo do doador se transferia com o transplante da flora intestinal (85). Este estudo é particularmente interessante, haja vista que a FMT têm sido amplamente utilizado para transferir fenótipos dos mais variados em animais de laboratório (141). Embora seja geralmente desprovido de efeitos adversos em roedores, o fator fecal ainda tem sido um limitante para uso em humanos.

O uso de probióticos podem ser úteis como uma nova forma terapêutica ou como adjuvante na redução de estados ansiosos, já que diferentes bactérias comensais modulam diferentes vias de sinalização no hospedeiro. Por exemplo, agentes anti-inflamatórios normalizam o comportamento e reduzem os níveis de citocinas e quinurenina sem alterar a expressão de BDNF (fator neurotrófico derivado do encéfalo), enquanto que *B. Longum* tende a normalizar o comportamento e a expressão de BDNF, mas não afeta os níveis de citocinas e quinurenina (142). Outro mecanismo descrito é o aumento da atividade do eixo-HPA em resposta ao estresse (50). Por exemplo, uma ligação entre hipersensibilidade do eixo-HPA e redução da expressão de BDNF no córtex pré-frontal e hipocampo, com consequente redução de receptores NMDA em camundongos livre de microrganismos e animais tratados com antibióticos tem sido aceita na regulação de comportamentos do tipo ansiolítico (85,130). De fato, o uso de probiótico envolto em um saboroso iogurte pode ter muito mais apelo ao paciente do que a ingestão de pílulas contendo matéria fecal. No entanto, é ainda prematuro devido a falta de evidências concretas em humanos, substituir a terapia tradicional por probióticos. Dos dados com humanos, os resultados são controversos. Enquanto um estudo com *Bifidobacterium longum* reduziu o estresse e a ansiedade de pacientes saudáveis (143), outro trabalho investigando o probiótico *Lactobacillus rhamnosus* falhou em modificar as respostas ao estresse em participantes saudáveis (144). Estes achados mostram a dificuldade em se associar estudos pré-clinicos e clínicos. Entretanto, devido a ausência de efeitos adversos considerados graves, o uso de probióticos através do consumo de bebidas lácteas, como o iogurte, poderá um dia ajudar na prevenção do aparecimento de ansiedade generalizada em alguns casos.

Esquizofrenia

A esquizofrenia caracteriza-se por significantes desvios de percepção, emoção e comportamentos do indivíduo afetado. O paciente esquizofrênico pode apresentar sintomas

que são classificados como positivos (alucinações e desilusões), negativos (isolamento social e falta de motivação) ou cognitivos (prejuízos no aprendizado e memória de trabalho). Estudos tem identificado milhares de polimorfismos que, juntos, são responsáveis por 30% de risco para desenvolver esquizofrenia (145). Os fatores etiológicos incluem o envolvimento de fatores genéticos e ambientais. Muitos pacientes esquizofrênicos também apresentam distúrbios gastrointestinais, evidenciando um possível envolvimento da composição da microbiota intestinal na patofisiologia da doença (146–148). Além disso, vários estudos têm demonstrado que o sistema imunológico está desregulado em pacientes esquizofrênicos, além de haver uma correlação entre o risco de desenvolver esquizofrenia e genes relacionados com o sistema imunológico (149–153), sugerindo uma possível modulação da flora intestinal. Nestes pacientes, citocinas pró-inflamatórias (ex.: interleucina-6 [IL-6], IL-1B e fator de necrose tumoral [TNF-α]) foram encontradas elevadas, enquanto a interleucina-10 (IL-10), uma citocina anti-inflamatória, apresentou-se reduzida (154,155). A elevação destas citocinas pró-inflamatórias podem indicar a via do sistema imunológico com que a flora intestinal afeta a função encefálica. Além disso, um dos efeitos colaterais mais comumente encontrados em pacientes sob uso de medicamentos antipsicóticos é a presença de sintomas metabólicos, como aumento de peso. Interessantemente, estes sintomas vêm acompanhado de aumento de citocinas inflamatórias, aumento da espécie Firmicutes e diminuição de Bacteroidetes, fortalecendo a evidência de que há relação entre o transtorno e a composição da microbiota intestinal (156,157). Embora seja reconhecido o peso do sistema imunológico na esquizofrenia, a importância da flora intestinal neste processo ainda é inconclusivo, principalmente pela ausência de dados mostrando a composição da flora intestinal em pacientes esquizofrênicos. As evidências envolvendo a flora intestinal e a esquizofrenia são indiretas e fruto do conhecimento obtido com estudos de permeabilidade intestinal e modulação da resposta imune do hospedeiro. Apesar das dificuldades em se estudar a esquizofrenia em modelos animais, estudos devem ser direcionados em entender os componentes imunológicos envolvidos na esquizofrenia e a relação destes com a flora intestinal.

Outros efeitos no SNC

Animais livres de microrganismos exibem prejuízo na memória e função cognitiva. Gareau e colegas (118) encontraram que a ausência da flora intestinal provocou amnésia nos animais, independente da exposição a estressores, como o nado forçado. Além disso, alteração da flora intestinal por agentes infecciosos ou dieta também causam mudanças na performance em tarefas mnemônicas (118,158). Por exemplo, a adição de carne magra à dieta dos camundongos alterou a flora intestinal e melhorou a performance destes animais em tarefas cognitivas (158), enquanto que infecção por *Citrobacter rodentium* prejudicou a função cognitiva, posteriormente restaurada pela ingestão de probióticos (118). Da mesma forma, Bercik e colaboradores (85) mostraram que recolonizar animais livres de microrganismos com a flora intestinal de um animal normal, transferia os níveis de fatores neurotróficos, como o BDNF, importantes para o bom funcionamento neuronal no hipocampo (85). Interessantemente, em um modelo animal onde *diabete mellitus* é induzida em ratos através da administração de estreptozotocina (159,160), ratos diabéticos apresentam déficits de memória e aprendizado devido a prejuízos na potencialização e depressão de longo prazo (LTP e LTD, do inglês *long-term potentiation* e *long-term depression,* respectivamente) (161). Estes prejuízos cognitivos foram então revertidos com o tratamento de um coquetel de bactérias probióticas, que também normalizam a LTP e LTD (162). Probióticos também melhoram a performance cognitiva em animais e humanos saudáveis (163). Também, certos SCFAs exercem influências na função cognitiva e na formação de memórias, embora de forma negativa. Neste contexto, demonstrou-se que o

propionato, um tipo de ácido graxo produzido após a fermentação de bactérias no intestino, pode reduzir a habilidade cognitiva e social de roedores (164).

Conclusão

A flora intestinal desempenha um papel fundamental na manutenção da homeostase do intestino, através de interações com o sistema imune do hospedeiro. Nos últimos anos, diversos estudos têm demonstrado a importância da flora intestinal na saúde e em transtornos do SNC. Embora o envolvimento da flora intestinal pareça óbvio, cientistas ainda não sabem explicar com clareza como a comunicação encéfalo-intestino ocorre. Acredita-se que esta comunicação aconteça tanto de forma direta como indireta, e que o aumento da permeabilidade intestinal tenha um papel chave neste processo, haja vista que o afrouxamento de células epiteliais do trato GI promove a troca de substâncias entre o lúmen e a região abdominal (bactérias e produtos do metabolismo das bactérias, extravasando para a cavidade abdominal, enquanto agente imunológicos podem penetrar no lúmen intestinal). A partir do esvaziamento do trato GI, as possibilidades de comunicação tornam-se amplas através da corrente sanguínea e do sistema nervoso entérico. Além disso, o fato de que alterações na flora intestinal durante os primeiros dias de vida contribuem para o desenvolvimento neuronal e de doenças psiquiátricas na fase adulta, é de certa forma alarmante, especialmente devido ao uso inadequado de antibióticos durante os primeiros anos de vida (165) e a alta taxa de partos cesariana praticados no Brasil (166). No entanto, muitas destas evidências vêm de estudos pré-clínicos em roedores e um considerável acúmulo de informações provenientes de estudos com humanos é necessário para validar estes achados. Faz-se também necessário que as pesquisas sejam mais focalizadas em entender as relativas contribuições das vias imunológica, neuronal e endócrina na comunicação do eixo encéfalo-intestinal e assim desenvolver ferramentas inteligentes direcionadas a alvos específicos desta rota de sinalização. No futuro, espera-se que a composição, diversidade, e função de bactérias comensais específicas podem potencialmente ajudar a desenvolver dietas e terapias farmacológicas mais efetivas para o tratamento de transtornos do SNC.

Agradecimentos: Este trabalho foi financiado pelo Science for Ireland (GL), Fundação CAPES (LHM) através do programa Ciências sem Fronteiras (11601-13-2) e CAPES/PNPD (AAH).

Conflito de interesses: Os autores declaram não haver conflito de interesses

Referências

1. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. Nat Rev Neurosci 2012; 13(10): 701–12.
2. Dinan TG, Stilling RM, Stanton C, Cryan JF. Collective unconscious: How gut microbes shape human behavior. J Psychiatr Res 2015; 63: 1–9.
3. Forsythe P, Kunze WA. Voices from within: Gut microbes and the CNS. Cell Mol Life Sci 2013; 70(1): 55–69.
4. Ridaura V, Belkaid Y. Gut microbiota: the link to your second brain. Cell 2015; 161(2): 193–4.
5. Foster JA, Lyte M, Meyer E, Cryan JF. Gut Microbiota and Brain Function: An Evolving Field in Neuroscience. Int J Neuropsychopharmacol 2015; 19: pyv114.
6. Cryan JF, O'Mahony SM. The microbiome-gut-brain axis: From bowel to behavior. Neurogastroenterol Motil 2011; 23(3): 187–92.
7. Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. Nat Rev Microbiol 2012; 10(11): 735–42.
8. Lyte M. Microbial endocrinology: Host-microbiota neuroendocrine interactions influencing brain and behavior. Gut Microbes 2014; 5(3): 381–9.
9. Borre YE, Moloney RD, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Microbial Endocrinology: The Microbiota-

Gut-Brain Axis in Health and Disease. Lyte M, Cryan JF, editors. Advances in experimental medicine and biology. New York, NY: Springer New York; 2014. 373-403 p. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 817).
10. Rogers GB, Keating DJ, Young RL, Wong M-L, Licinio J, Wesselingh S. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. Mol Psychiatry 2016; 21(6): 738–48.
11. Nicholson JK, Holmes E, Wilson ID. Gut microorganisms, mammalian metabolism and personalized health care. Nat Rev Microbiol 2005; 3(5): 431–8.
12. Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. Physiol Rev 2010; 90(3): 859–904.
13. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The Human Microbiome Project. Nature 2007; 449(7164): 804–10.
14. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. Science 2005; 308(5728): 1635–8.
15. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, et al. Host-Gut Microbiota Metabolic Interactions. Science 2012; 336(6086): 1262–7.
16. Stearns JC, Lynch MDJ, Senadheera DB, Tenenbaum HC, Goldberg MB, Cvitkovitch DG, et al. Bacterial biogeography of the human digestive tract. Sci Rep 2011; 1(1): 170.
17. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. Proc Natl Acad Sci U S A 2010; 107(26): 11971–5.
18. Azad MB, Konya T, Maughan H, Guttman DS, Field CJ, Chari RS, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: Profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. CMAJ 2013; 185(5): 385–94.
19. Fallani M, Amarri S, Uusijarvi A, Adam R, Khanna S, Aguilera M, et al. Determinants of the human infant intestinal microbiota after the introduction of first complementary foods in infant samples from five European centres. Microbiology 2011; 157(5): 1385–92.
20. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the Human Infant Intestinal Microbiota. PLoS Biol 2007; 5(7): e177.
21. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, Henderson N, Jay M, Li H, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. Sci Transl Med 2016; 8(343): 343ra82.
22. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. Science 2016; 352(6285): 539–44.
23. Borre YE, O'Keeffe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. Trends Mol Med 2014; 20(9): 509–18.
24. Bäckhed F. Programming of Host Metabolism by the Gut Microbiota. Ann Nutr Metab 2011; 58(2): 44–52.
25. Geuking MB, Köller Y, Rupp S, McCoy KD. The interplay between the gut microbiota and the immune system. Gut Microbes 2014; 5(3): 411–8.
26. Fröhlich EE, Farzi A, Mayerhofer R, Reichmann F, Jačan A, Wagner B, et al. Cognitive impairment by antibiotic-induced gut dysbiosis: Analysis of gut microbiota-brain communication. Brain Behav Immun 2016; 56: 140–55.
27. Simpson HL, Campbell BJ. Review article: Dietary fibre-microbiota interactions. Aliment Pharmacol Ther 2015; 42(2): 158–79.
28. Brown EM, Sadarangani M, Finlay BB. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. Nat Immunol 2013; 14(7): 660–7.
29. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature 2010; 464(7285): 59–65.
30. Sherwin E, Sandhu K V, Dinan TG, Cryan JF. May the Force Be With You: The Light and Dark Sides of the Microbiota–Gut–Brain Axis in Neuropsychiatry. CNS Drugs 2016; 30(11): 1019–41.
31. Bäumler AJ, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. Nature 2016; 535(7610): 85–93.
32. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, La Storia A, Laghi L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. Gut 2016; 65(11): 1812–21.
33. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud D-J, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. J Lipid Res 2013; 54(9): 2325–40.
34. Liu X, Cao S, Zhang X. Modulation of Gut Microbiota-Brain Axis by Probiotics, Prebiotics, and Diet. J Agric Food Chem 2015; 63(36): 7885–95.
35. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen Y-Y, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary

patterns with gut microbial enterotypes. Science 2011; 334(6052): 105–8.
36. Stone TW, Darlington LG. The kynurenine pathway as a therapeutic target in cognitive and neurodegenerative disorders. Br J Pharmacol 2013; 169(6): 1211–27.
37. Stone TW, Darlington LG. Endogenous kynurenines as targets for drug discovery and development. Nat Rev Drug Discov 2002; 1(8): 609–20.
38. Stone TW. Neuropharmacology of quinolinic and kynurenic acids. Pharmacol Rev 1993; 45(3): 309–79.
39. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. Behav Brain Res 2015; 277: 32–48.
40. 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(6): 666–73.
41. Mayer EA, Padua D, Tillisch K. Altered brain-gut axis in autism: Comorbidity or causative mechanisms? BioEssays 2014; 36(10): 933–9.
42. Foster JA, McVey Neufeld K-A. Gut–brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. Trends Neurosci 2013; 36(5): 305–12.
43. Luczynski P, Neufeld KAM, Oriach CS, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Growing up in a bubble: Using germ-free animals to assess the influence of the gut microbiota on brain and behavior. Int J Neuropsychopharmacol 2016; 19(8): 1–17.
44. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2009; 6(5): 306–14.
45. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut–brain communication. Nat Rev Neurosci 2011; 12(8): 453–66.
46. Gacias M, Gaspari S, Santos P-MG, Tamburini S, Andrade M, Zhang F, et al. Microbiota-driven transcriptional changes in prefrontal cortex override genetic differences in social behavior. Elife 2016; 5(10): e13442.
47. O'Mahony SM, Felice VD, Nally K, Savignac HM, Claesson MJ, Scully P, et al. Disturbance of the gut microbiota in early-life selectively affects visceral pain in adulthood without impacting cognitive or anxiety-related behaviors in male rats. Neuroscience 2014; 277: 885–901.
48. 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.
49. Buffington SA, Di Prisco GV, Auchtung TA, Ajami NJ, Petrosino JF, Costa-Mattioli M. Microbial Reconstitution Reverses Maternal Diet-Induced Social and Synaptic Deficits in Offspring. Cell 2016; 165(7): 1762–75.
50. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu X-N, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. J Physiol 2004; 558(1): 263–75.
51. Holzer P, Reichmann F, Farzi A. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. Neuropeptides 2012; 46(6): 261–74.
52. Santos J, Yang PC, Söderholm JD, Benjamin M, Perdue MH. Role of mast cells in chronic stress induced colonic epithelial barrier dysfunction in the rat. Gut 2001; 48(5): 630–6.
53. O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P, Codling C, Ceolho A-M, Quigley EMM, et al. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. Biol Psychiatry 2009; 65(3): 263–7.
54. Bailey MT, Dowd SE, Galley JD, Hufnagle AR, Allen RG, Lyte M. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation. Brain Behav Immun 2011; 25(3): 397–407.
55. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. Nat Rev Immunol 2009; 9(11): 799–809.
56. Rodiño-Janeiro BK, Alonso-Cotoner C, Pigrau M, Lobo B, Vicario M, Santos J. Role of Corticotropin-releasing Factor in Gastrointestinal Permeability. J Neurogastroenterol Motil 2015; 21(1): 033–50.
57. Steffen EK, Berg RD, Deitch EA, Berg RD. Comparison of translocation rates of various indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph node. J Infect Dis 1988; 157(5): 1032–8.
58. Maes M, Kubera M, Leunis J-C, Berk M. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: Further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. J Affect Disord 2012; 141(1): 55–62.
59. Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G, Hyland NP. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. Front Cell Neurosci 2015; 9: 392.

60. Douglas-Escobar M, Elliott E, Neu J. Effect of Intestinal Microbial Ecology on the Developing Brain. JAMA Pediatr 2013; 167(4): 374.
61. Oleskin A V, Shenderov BA. Neuromodulatory effects and targets of the SCFAs and gasotransmitters produced by the human symbiotic microbiota. Microb Ecol Heal Dis 2016; 27: 1–12.
62. De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, Vinera J, Zitoun C, Duchampt A, et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. Cell 2014; 156(1–2): 84–96.
63. Stilling RM, van de Wouw M, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. The neuropharmacology of butyrate: The bread and butter of the microbiota-gut-brain axis? Neurochem Int 2016; 99: 110–32.
64. Siigur U, Norins KE, Allgood G, Schlagheckg T, Midtvedts T. Concentrations and Correlations of Faecal Short-chain Fatty Acids and Faecal Water Content in Man. Microb Ecol Health Dis 1994; 7(6): 287–94.
65. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. Physiol Rev 2007; 87(4): 1409–39.
66. Raybould HE. Gut chemosensing: Interactions between gut endocrine cells and visceral afferents. Auton Neurosci Basic Clin 2010; 153(1–2): 41–6.
67. Latorre R, Sternini C, De Giorgio R, Greenwood-Van Meerveld B. Enteroendocrine cells: a review of their role in brain-gut communication. Neurogastroenterol Motil 2016; 28(5): 620–30.
68. Vrang N, Larsen PJ. Preproglucagon derived peptides GLP-1, GLP-2 and oxyntomodulin in the CNS: role of peripherally secreted and centrally produced peptides. Prog Neurobiol 2010; 92(3): 442–62.
69. Duca FA, Swartz TD, Sakar Y, Covasa M. Increased Oral Detection, but Decreased Intestinal Signaling for Fats in Mice Lacking Gut Microbiota. PLoS One 2012; 7(6): e39748.
70. Swartz TD, Duca FA, de Wouters T, Sakar Y, Covasa M. Up-regulation of intestinal type 1 taste receptor 3 and sodium glucose luminal transporter-1 expression and increased sucrose intake in mice lacking gut microbiota. Br J Nutr 2012; 107(5): 621–30.
71. Nøhr MK, Pedersen MH, Gille A, Egerod KL, Engelstoft MS, Husted AS, et al. GPR41/FFAR3 and GPR43/FFAR2 as cosensors for short-chain fatty acids in enteroendocrine cells vs FFAR3 in enteric neurons and FFAR2 in enteric leukocytes. Endocrinology 2013; 154(10): 3552–64.
72. Cani PD, Neyrinck AM, Maton N, Delzenne NM. Oligofructose promotes satiety in rats fed a high-fat diet: involvement of glucagon-like Peptide-1. Obes Res 2005; 13(6): 1000–7.
73. Cani PD, Dewever C, Delzenne NM. Inulin-type fructans modulate gastrointestinal peptides involved in appetite regulation (glucagon-like peptide-1 and ghrelin) in rats. Br J Nutr 2004; 92(3): 521–6.
74. El Aidy S, Dinan TG, Cryan JF. Gut Microbiota: The Conductor in the Orchestra of Immune–Neuroendocrine Communication. Clin Ther 2015; 37(5): 954–67.
75. El Aidy S, van Baarlen P, Derrien M, Lindenbergh-Kortleve DJ, Hooiveld G, Levenez F, et al. Temporal and spatial interplay of microbiota and intestinal mucosa drive establishment of immune homeostasis in conventionalized mice. Mucosal Immunol 2012; 5(5): 567–79.
76. Surana NK, Kasper DL. Deciphering the tête-à-tête between the microbiota and the immune system. J Clin Invest 2014; 124(10): 4197-203.
77. Chung H, Pamp SJ, Hill JA, Surana NK, Edelman SM, Troy EB, et al. Gut immune maturation depends on colonization with a host-specific microbiota. Cell 2012; 149(7): 1578–93.
78. El Aidy S, Derrien M, Aardema R, Hooiveld G, Richards SEE, Dane A, et al. Transient inflammatory-like state and microbial dysbiosis are pivotal in establishment of mucosal homeostasis during colonisation of germ-free mice. Benef Microbes 2014; 5(1): 67–77.
79. Daulatzai MA. Chronic Functional Bowel Syndrome Enhances Gut-Brain Axis Dysfunction, Neuroinflammation, Cognitive Impairment, and Vulnerability to Dementia. Neurochem Res 2014; 39(4): 624–44.
80. Goehler LE, Gaykema RPAA, Opitz N, Reddaway R, Badr N, Lyte M. Activation in vagal afferents and central autonomic pathways: Early responses to intestinal infection with Campylobacter jejuni. Brain Behav Immun 2005; 19(4): 334–44.
81. Dockray GJ. Enteroendocrine cell signalling via the vagus nerve. Curr Opin Pharmacol 2013; 13(6): 954–8.
82. Dockray GJ. Gastrointestinal hormones and the dialogue between gut and brain. J Physiol 2014; 592(14): 2927–41.
83. Bercik P, Collins SM, Verdu EF. Microbes and the gut-brain axis. Neurogastroenterol Motil 2012; 24(5): 405–13.
84. Bravo JA, Forsythe P, Chew M V, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, et al. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. Proc Natl Acad Sci U S A 2011; 108(38): 16050–5.
85. Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice. Gastroenterology 2011; 141(2): 599–

609, 609-3.
86. Bercik P, Park AJ, Sinclair D, Khoshdel A, Lu J, Huang X, et al. The anxiolytic effect of Bifidobacterium longum NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. Neurogastroenterol Motil 2011; 23(12): 1132–9.
87. Poutahidis T, Kearney SM, Levkovich T, Qi P, Varian BJ, Lakritz JR, et al. Microbial Symbionts Accelerate Wound Healing via the Neuropeptide Hormone Oxytocin. PLoS One 2013; 8(10): e78898.
88. Klarer M, Arnold M, Günther L, Winter C, Langhans W, Meyer U. Gut vagal afferents differentially modulate innate anxiety and learned fear. J Neurosci 2014; 34(21): 7067–76.
89. Moloney RD, Desbonnet L, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome: stress, health and disease. Mamm Genome 2014; 25(1–2): 49–74.
90. Nyangale EP, Mottram DS, Gibson GR. Gut microbial activity, implications for health and disease: the potential role of metabolite analysis. J Proteome Res 2012; 11: 5573–85.
91. Bercik P, Verdu EF, Foster JA, Macri J, Potter M, Huang X, et al. Chronic Gastrointestinal Inflammation Induces Anxiety-Like Behavior and Alters Central Nervous System Biochemistry in Mice. Gastroenterology 2010; 139(6): 2102–2112.e1.
92. Lyte M. Host-microbiota neuroendocrine interactions influencing brain and behavior. Gut Microbes 2014; 5(3): 381–9.
93. Desbonnet L, Clarke G, Traplin A, O'Sullivan O, Crispie F, Moloney RD, et al. Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: Implications for brain and behaviour. Brain Behav Immun 2015; 48: 165–73.
94. Desbonnet L, Clarke G, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota is essential for social development in the mouse. Mol Psychiatry 2014; 19(2): 146–8.
95. Buie T, Campbell DB, Fuchs GJ, Furuta GT, Levy J, VandeWater J, et al. Evaluation, Diagnosis, and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Individuals With ASDs: A Consensus Report. Pediatrics 2010; 125: S1–18.
96. Coury DL, Ashwood P, Fasano A, Fuchs G, Geraghty M, Kaul A, et al. Gastrointestinal Conditions in Children With Autism Spectrum Disorder: Developing a Research Agenda. Pediatrics 2012; 130(2): S160–8.
97. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. Cell 2013; 155(7): 1451–63.
98. de Magistris L, Familiari V, Pascotto A, Sapone A, Frolli A, Iardino P, et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 51(4): 418–24.
99. de Theije CGM, Wopereis H, Ramadan M, van Eijndthoven T, Lambert J, Knol J, et al. Altered gut microbiota and activity in a murine model of autism spectrum disorders. Brain Behav Immun 2014; 37: 197–206.
100. Mulle JG, Sharp WG, Cubells JF. The gut microbiome: A new frontier in autism research. Curr Psychiatry Rep 2013; 15(2): 337.
101. Finegold SM, Molitoris D, Song Y, Liu C, Vaisanen M, Bolte E, et al. Gastrointestinal Microflora Studies in Late- Onset Autism. Clin Infect Dis 2002; 35(1): S6–16.
102. Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER, Buchanan CP, Maxwell AP, Vaisanen M-L, et al. Short-Term Benefit From Oral Vancomycin Treatment of Regressive-Onset Autism. J Child Neurol 2000; 15(7): 429–35.
103. Parracho HMRT, Bingham MO, Gibson GR, McCartney AL. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. J Med Microbiol 2005; 54(10): 987–91.
104. Adams JB, Johansen LJ, Powell LD, Quig D, Rubin RA. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism--comparisons to typical children and correlation with autism severity. BMC Gastroenterol 2011; 11(1): 22.
105. Finegold SM, Dowd SE, Gontcharova V, Liu C, Henley KE, Wolcott RD, et al. Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. Anaerobe 2010; 16(4): 444–53.
106. Hsiao EY, McBride SW, Chow J, Mazmanian SK, Patterson PH. Modeling an autism risk factor in mice leads to permanent immune dysregulation. Proc Natl Acad Sci U S A 2012; 109(31): 12776–81.
107. McFarlane HG, Kusek GK, Yang M, Phoenix JL, Bolivar VJ, Crawley JN. Autism-like behavioral phenotypes in BTBR T+tf/J mice. Genes, Brain Behav 2008; 7(2): 152–63.
108. El-Ansary AK, Ben Bacha A, Kotb M. Etiology of autistic features: the persisting neurotoxic effects of propionic acid. J Neuroinflammation 2012; 9(1): 74.
109. MacFabe DF. Short-chain fatty acid fermentation products of the gut microbiome: implications in autism spectrum disorders. Microb Ecol Heal Dis 2012; 23: 19260.

110. Frye RE, Rose S, Slattery J, MacFabe DF. Gastrointestinal dysfunction in autism spectrum disorder: the role of the mitochondria and the enteric microbiome. Microb Ecol Heal Dis 2015; 26: 27458.
111. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. Nat Rev Neurosci 2008; 9(1): 46–56.
112. O' Mahony SM, Clarke G, McKernan DP, Bravo JA, Dinan TG, Cryan JF. Differential visceral nociceptive, behavioural and neurochemical responses to an immune challenge in the stress-sensitive Wistar Kyoto rat strain. Behav Brain Res 2013; 253: 310–7.
113. Bhattacharya A, Derecki NC, Lovenberg TW, Drevets WC. Role of neuro-immunological factors in the pathophysiology of mood disorders. Psychopharmacology (Berl) 2016; 233(9) 1623–36.
114. Vetulani J. Early maternal separation: a rodent model of depression and a prevailing human condition. Pharmacol Reports 2013; 65(6): 1451–61.
115. Bailey MT, Coe CL. Maternal separation disrupts the integrity of the intestinal microflora in infant rhesus monkeys. Dev Psychobiol 1999; 35(2): 146–55.
116. O'Mahony SM, Hyland NP, Dinan TG, Cryan JF. Maternal separation as a model of brain–gut axis dysfunction. Psychopharmacology (Berl) 2011; 214(1): 71–88.
117. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. Effects of the probiotic Bifidobacterium infantis in the maternal separation model of depression. Neuroscience 2010; 170(4): 1179–88.
118. 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(3): 307–17.
119. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic Bifidobacteria infantis: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. J Psychiatr Res 2008; 43(2): 164–74.
120. Gareau MG, Jury J, MacQueen G, Sherman PM, Perdue MH. Probiotic treatment of rat pups normalises corticosterone release and ameliorates colonic dysfunction induced by maternal separation. Gut 2007; 56(11): 1522–8.
121. Arseneault-Bréard J, Rondeau I, Gilbert K, Girard S-ASA, Tompkins TA, Godbout R, et al. Combination of Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175 reduces post-myocardial infarction depression symptoms and restores intestinal permeability in a rat model. Br J Nutr 2012; 107(12): 1793–9.
122. Gilbert K, Arseneault-Bréard J, Flores Monaco F, Beaudoin A, Bah TM, Tompkins TA, et al. Attenuation of post-myocardial infarction depression in rats by n-3 fatty acids or probiotics starting after the onset of reperfusion. Br J Nutr 2013; 109(1): 50–6.
123. Park AJ, Collins J, Blennerhassett PA, Ghia JE, Verdu EF, Bercik P, et al. Altered colonic function and microbiota profile in a mouse model of chronic depression. Neurogastroenterol Motil 2013; 25(9): 733-e575.
124. Savignac HM, Hyland NP, Dinan TG, Cryan JF. The effects of repeated social interaction stress on behavioural and physiological parameters in a stress-sensitive mouse strain. Behav Brain Res 2011; 216(2): 576–84.
125. 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: 186–94.
126. Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, Sekelja M, Linløkken A, Wilson R, et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression. Neurogastroenterol Motil 2014; 26(8): 1155–62.
127. Song Y, Könönen E, Rautio M, Liu C, Bryk A, Eerola E, et al. Alistipes onderdonkii sp. nov. and Alistipes shahii sp. nov., of human origin. Int J Syst Evol Microbiol 2006; 56(8): 1985–90.
128. Saulnier DM, Riehle K, Mistretta T-A, Diaz M-A, Mandal D, Raza S, et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2011; 141(5): 1782–91.
129. Heijtz RD, Wang S, Anuar F, Qian Y, Bjorkholm B, Samuelsson A, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. Proc Natl Acad Sci U S A 2011; 108(7): 3047–52.
130. Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. Neurogastroenterol Motil 2011; 23(3): 255-e119.
131. Arentsen T, Raith H, Qian Y, Forssberg H, Diaz Heijtz R. Host microbiota modulates development of social preference in mice. Microb Ecol Health Dis 2015; 26: 29719.
132. Matthews DM, Jenks SM. Ingestion of Mycobacterium vaccae decreases anxiety-related behavior and improves learning in mice. Behav Processes 2013; 96: 27–35.
133. Goehler LE, Park SM, Opitz N, Lyte M, Gaykema RPA. Campylobacter jejuni infection increases anxiety-like behavior in the holeboard: Possible anatomical substrates for viscerosensory modulation of exploratory behavior. Brain Behav Immun 2008; 22(3): 354–66.
134. Gaykema RPA, Goehler LE, Lyte M. Brain response to cecal infection with Campylobacter jejuni: Analysis with Fos immunohistochemistry. Brain Behav Immun 2004; 18(3): 238–45.

135. Lyte M, Li W, Opitz N, Gaykema RPA, Goehler LE. Induction of anxiety-like behavior in mice during the initial stages of infection with the agent of murine colonic hyperplasia Citrobacter rodentium. Physiol Behav 2006; 89(3): 350–7.
136. Mckernan DP, Fitzgerald P, Dinan TG, Cryan JF. The probiotic Bifidobacterium infantis 35624 displays visceral antinociceptive effects in the rat. Neurogastroenterol Motil 2010; 22(9): 1029-e268.
137. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdi 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 2010; 105(5): 755–64.
138. Ohland CL, Kish L, Bell H, Thiesen A, Hotte N, Pankiv E, et al. Effects of lactobacillus helveticus on murine behavior are dependent on diet and genotype and correlate with alterations in the gut microbiome. Psychoneuroendocrinology 2013; 38(9): 1738–47.
139. Zareie M, Johnson-Henry K, Jury J, Yang P-C, Ngan B-Y, McKay DM, et al. Probiotics prevent bacterial translocation and improve intestinal barrier function in rats following chronic psychological stress. Gut 2006; 55(11): 1553–60.
140. Ait-Belgnaoui A, Durand H, Cartier C, Chaumaz G, Eutamene H, Ferrier L, et al. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. Psychoneuroendocrinology 2012; 37(11): 1885–95.
141. Evrensel A, Ceylan ME. Fecal Microbiota Transplantation and Its Usage in Neuropsychiatric Disorders. Clin Psychopharmacol Neurosci 2016; 14(3): 231–7.
142. Yarandi SS, Peterson DA, Treisman GJ, Moran TH, Pasricha PJ. Modulatory Effects of Gut Microbiota on the Central Nervous System: How Gut Could Play a Role in Neuropsychiatric Health and Diseases. J Neurogastroenterol Motil 2016; 22(2): 201–12.
143. Allen AP, Hutch W, Borre YE, Kennedy PJ, Temko A, Boylan G, et al. Bifidobacterium longum 1714 as a translational psychobiotic: modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. Transl Psychiatry 2016; 6(11): e939.
144. Kelly JR, Allen AP, Temko A, Hutch W, Kennedy PJ, Farid N, et al. Lost in translation? The potential psychobiotic Lactobacillus rhamnosus (JB-1) fails to modulate stress or cognitive performance in healthy male subjects. Brain Behav Immun 2017; 61: 50–9.
145. Singh S, Kumar A, Agarwal S, Phadke SR, Jaiswal Y. Genetic insight of schizophrenia: past and future perspectives. Gene 2014; 535(2): 97–100.
146. Nieto R, Kukuljan M, Silva H. BDNF and Schizophrenia: From Neurodevelopment to Neuronal Plasticity, Learning, and Memory. Front Psychiatry 2013; 4: 45.
147. Dinan T, Borre Y, Cryan J. Genomics of schizophrenia: time to consider the gut microbiome? Mol Psychiatry 2014; 19(12): 1252–7.
148. Wei J, Hemmings GP. Gene, gut and schizophrenia: The meeting point for the gene-environment interaction in developing schizophrenia. Med Hypotheses 2005; 64(3): 547–52.
149. Nemani K, Hosseini Ghomi R, McCormick B, Fan X. Schizophrenia and the gut–brain axis. Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry 2015; 56: 155–60.
150. Tan Y, Li Y, Tan S, Wang Z, Yang F-D, Cao B, et al. Increased interleukin-2 serum levels were associated with psychopathological symptoms and cognitive deficits in treatment-resistant schizophrenia. Schizophr Res 2015; 169(1–3): 16–21.
151. Asevedo E, Rizzo LB, Gadelha A, Mansur RB, Ota VK, Berberian AA, et al. Peripheral interleukin-2 level is associated with negative symptoms and cognitive performance in schizophrenia. Physiol Behav 2014; 129: 194–8.
152. Sasayama D, Hattori K, Wakabayashi C, Teraishi T, Hori H, Ota M, et al. Increased cerebrospinal fluid interleukin-6 levels in patients with schizophrenia and those with major depressive disorder. J Psychiatr Res 2013; 47(3): 401–6.
153. Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, Andreassen OA, Cichon S, Rujescu D, et al. Common variants conferring risk of schizophrenia. Nature 2009; 460(7256): 744–7.
154. Pedrini M, Massuda R, Fries GR, de Bittencourt Pasquali MA, Schnorr CE, Moreira JCF, et al. Similarities in serum oxidative stress markers and inflammatory cytokines in patients with overt schizophrenia at early and late stages of chronicity. J Psychiatr Res 2012; 46(6): 819–24.
155. Song X, Fan X, Song X, Zhang J, Zhang W, Li X, et al. Elevated levels of adiponectin and other cytokines in drug naïve, first episode schizophrenia patients with normal weight. Schizophr Res 2013; 150(1): 269–73.
156. Davey KJ, O'Mahony SM, Schellekens H, O'Sullivan O, Bienenstock J, Cotter PD, et al. Gender-dependent consequences of chronic olanzapine in the rat: Effects on body weight, inflammatory, metabolic and microbiota parameters. Psychopharmacology (Berl) 2012; 221(1): 155–69.
157. Fan X, Liu EY, Freudenreich O, Park JH, Liu D, Wang J, et al. Higher white blood cell counts are associated with an increased risk for metabolic syndrome and more severe psychopathology in non-

diabetic patients with schizophrenia. Schizophr Res 2010; 118(1–3): 211–7.
158. Li W, Dowd SE, Scurlock B, Acosta-Martinez V, Lyte M. Memory and learning behavior in mice is temporally associated with diet-induced alterations in gut bacteria. Physiol Behav 2009; 96(4–5): 557–67.
159. Delfino VDA, Figueireso JF, Matsuo T, Favero mE, Mocelin AMMeAJ. Streptozotocin-induced diabetes mellitus: long-term comparison of two drug administration routes. Brazilian J Nephrol 2002; 24(1): 31–6.
160. Akbarzadeh A, Norouzian D, Mehrabi MR, Jamshidi S, Farhangi A, Allah Verdi A, et al. Induction of diabetes by Streptozotocin in rats. Indian J Clin Biochem 2007; 22(2): 60–4.
161. Kamal A, Biessels GJ, Ramakers GMJ, Hendrik Gispen W. The effect of short duration streptozotocin-induced diabetes mellitus on the late phase and threshold of long-term potentiation induction in the rat. Brain Res 2005; 1053(1–2): 126–30.
162. Davari S, Talaei SA, Alaei H, Salami M. Probiotics treatment improves diabetes-induced impairment of synaptic activity and cognitive function: Behavioral and electrophysiological proofs for microbiome-gut-brain axis. Neuroscience 2013; 240: 287–96.
163. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B, et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. Gastroenterology 2013; 144(7): 1394–1401.e4.
164. MacFabe DF, Cain NE, Boon F, Ossenkopp KP, Cain DP. Effects of the enteric bacterial metabolic product propionic acid on object-directed behavior, social behavior, cognition, and neuroinflammation in adolescent rats: Relevance to autism spectrum disorder. Behav Brain Res 2011; 217(1): 47–54.
165. Morel FB, Oozeer R, Piloquet H, Moyon T, Pagniez A, Knol J, et al. Preweaning modulation of intestinal microbiota by oligosaccharides or amoxicillin can contribute to programming of adult microbiota in rats. Nutrition 2015; 31(3): 515–22.
166. Barros FC, Matijasevich A, Maranhão AGK, Escalante JJ, Rabello Neto DL, Fernandes RM, et al. Cesarean sections in Brazil: will they ever stop increasing? Rev Panam Salud Pública 38(3): 217–25.