

MICROBIOMA INTESTINAL HUMANO, EPIGENÉTICA Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

por ALEJANDRO BORREGO-RUIZ¹ & JUAN J. BORREGO²

¹DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA SOCIAL Y DE LAS ORGANIZACIONES. UNIVERSIDAD NACIONAL DE EDUCACIÓN A DISTANCIA (UNED), MADRID.

²DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA. UNIVERSIDAD DE MÁLAGA.

ALEJANDROBORREGORUIZ@GMAIL.COM

Enviado: 06/12/2023

Aceptado: 26/01/2024

Resumen: Las enfermedades neurodegenerativas constituyen un desafío de salud pública a nivel global debido al progresivo crecimiento y envejecimiento de la población mundial. Aunque se han identificado distintos factores de riesgo que inciden en la epigenética individual y que están asociados al desarrollo de estas enfermedades, pocos estudios se han enfocado en la influencia que puede ejercer el microbioma intestinal. Las modificaciones epigenéticas se producen generalmente en el ADN de los cromosomas o en las histonas, pudiendo activar o silenciar la expresión génica. La alteración (“disbiosis”) del microbioma intestinal se ha asociado a modificaciones epigenéticas que conducen a la aparición de algunos de los trastornos neurodegenerativos más frecuentes, como la enfermedad de Alzheimer o la de Parkinson. Así pues, este campo todavía en expansión ofrece prometedoras perspectivas en relación al desarrollo de aplicaciones clínicas orientadas a promover la salud neurológica.

Abstract: *Neurodegenerative diseases constitute a global public health challenge due to the progressive growth and aging of the world population. Although different risk factors have been identified that affect individual epigenetics and that are associated with the development of these diseases, few studies have focused on the influence that the gut microbiome can exert. Epigenetic modifications generally occur in the DNA of chromosomes or in histones, and can activate or silence gene expression. Dysbiosis of the gut microbiome has been related to epigenetic modifications that lead to the appearance of some of the most common neurodegenerative disorders, such as Alzheimer’s or Parkinson’s disease. Thus, this expanding field offers promising perspectives in relation to the development of clinical applications aimed at promoting neurological health.*

Palabras clave: microbioma intestinal humano, epigenética, trastornos neurodegenerativos, Alzheimer, Parkinson.

Keywords: Human gut microbiome; Epigenetics; Neurodegenerative disorders; Alzheimer; Parkinson.

Las enfermedades neurodegenerativas constituyen un desafío de salud pública a nivel global debido al progresivo crecimiento y envejecimiento de la población mundial (Feigin et al., 2020). Estos trastornos se caracterizan, principalmente, por alteraciones en las propiedades fisicoquímicas del cerebro que provocan disfuncionalidad neuronal y deterioro cognitivo (Kovacs, 2017; Trojsi et al., 2018). Dos de los trastornos neurodegenerativos más comunes son la enfermedad de Alzheimer (EA) y la de Parkinson (EP) (Lamprey et al., 2022). Se han identificado distintos factores de riesgo asociados al desarrollo de estas enfermedades que inciden en la epigenética del individuo, como la desnutrición (Bianchi et al., 2021), el estrés (Piirainen et al., 2017; Wu et al., 2016), la exposición a xenobióticos (Modgil et al., 2014), o el consumo de drogas (Delamarre & Meissner, 2017). Sin embargo, muy pocos estudios se han enfocado en la influencia que puede ejercer el microbioma intestinal (MI) en la epigenética individual, considerando sus posibles consecuencias respecto a los procesos neurodegenerativos.

El MI humano está compuesto por una comunidad microbiana diversa, con una densidad de aproximadamente 10^{11} a 10^{14} células microbianas, y se compone de diferentes taxones microbianos, incluyendo virus, bacterias, arqueas, hongos y protozoos, con una mayor prevalencia del Dominio Bacteria, que está representado por unas 100 especies incluidas en 8 filos (Reynoso-García et al., 2022). A pesar de que la composición del MI humano varía taxonómica y funcionalmente debido a distintos factores, como la edad, la nutrición, el padecimiento de enfermedades o la administración de antibióticos, los géneros bacterianos predominantes son: *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Blautia*, *Dorea* y *Eubacterium* (filo Bacillota); *Bacteroides* y *Prevotella* (filo Bacteroidota); *Bifidobacterium* (filo Actinomycetota); y *Escherichia* (filo Pseudomonadota) (Yatsunenko et al., 2012). En la Figura 1 se representa gráficamente la composición bacteriana de un intestino humano sano de acuerdo con el trabajo de Borrego-Ruiz & Borrego (2024).

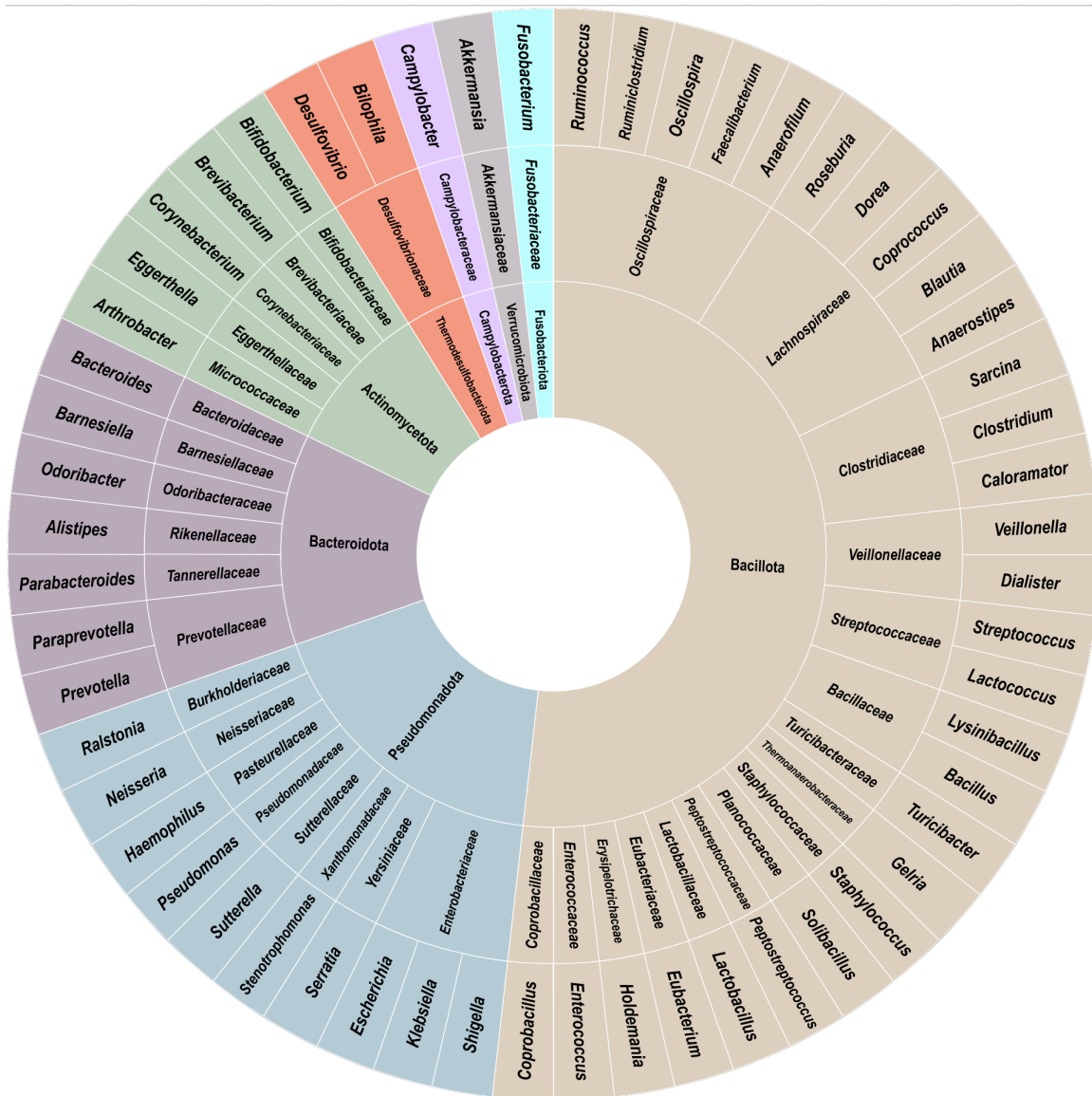


Figura 1. Composición bacteriana de un intestino humano sano a nivel de filos (anillo interior), familias (anillo intermedio) y géneros (anillo exterior) (Borrego-Ruiz & Borrego, 2024).

Aunque los términos “microbiota” y “microbioma” se usan frecuentemente como sinónimos y pueden llegar a ser intercambiables, existen algunas diferencias conceptuales. El término microbioma abarca la gama completa de microorganismos, incluyendo bacterias, arqueas, virus y hongos; es decir, la colección de genomas de todos los microorganismos pertenecientes a un ecosistema determinado, así como los elementos estructurales microbianos, los metabolitos y las condiciones ambientales. Por otra parte, el término microbiota es más restrictivo e incluye a los grupos de microorganismos comensales, simbióticos y patógenos, que se encuentran en un hábitat específico (Berg et al., 2020).

Durante los últimos años se han publicado numerosos estudios que se centran en diferentes estrategias para modificar la estructura y la diversidad del MI con el objetivo final de mejorar la salud humana. Un amplio espectro de patologías, como la obesidad, las enfermedades inflamatorias, las anomalías conductuales o los trastornos del neurodesarrollo, se han relacionado con la participación de distintos tipos de especies bacterianas, y de sus productos metabólicos, presentes en el MI (Schroeder & Bäckhed, 2016). Por otro lado, algunos estudios han sugerido una nueva e interesante posibilidad en cuanto a que el genoma del hospedador participe en la estructuración

de su propio MI. En este sentido, se ha demostrado que la genética del hospedador influye en la composición y función del MI en estudios con hermanos gemelos (Goodrich et al., 2016), señalando a miembros de la familia *Christensenellaceae* como los principales microorganismos comensales asociados con la herencia. La abundancia de estas bacterias también se correlacionó con un menor índice de masa corporal en los gemelos, en experimentos de trasplantes fecales microbianos con un modelo de ratón, lo que sugiere que el MI puede ser un importante mediador entre la genética del hospedador y el fenotipo (Goodrich et al., 2014). Curiosamente, se ha demostrado que las bacterias de esta familia eran las predominantes y características del MI de humanos de avanzada edad, sugiriendo un posible vínculo heredable de la longevidad humana (Biagi et al., 2016).

La estrecha relación simbiótica entre la genética del hospedador y el MI es muy antigua, ya que los vertebrados coevolucionaron junto con sus bacterias intestinales. Los tiempos de divergencia también indican que los genomas nucleares, mitocondriales y los del MI, se diversificaron de forma conjunta durante la evolución de los homínidos (Moeller et al., 2016). Múltiples linajes de los taxones bacterianos predominantes en el intestino, como las familias *Bacteroidaceae* y *Bifidobacteriaceae*, surgieron a través de la coespeciación dentro de los

homínidos en los últimos 15 millones de años (Moeller et al., 2016). Sorprendentemente, en los MI se ha registrado la información de los principales cambios dietéticos que se han producido durante la evolución de los mamíferos, lo que permite predecir dietas antiguas a partir de la reconstrucción de microbiomas ancestrales (Groussin et al., 2017).

Un estudio bioinformático ha revelado que los ARN no codificantes, expresados en las células epiteliales intestinales de ratones, constituyen “firmas moleculares” que reflejan los diferentes tipos de microbioma (Liang et al., 2015). A este respecto, varios resultados manifiestan el papel del genoma hospedador en la conformación del MI, aunque sea en términos de microRNAs (miRs) (Bonder et al., 2016). En modelos *in vitro* se ha obtenido que los miRs producidos por las células epiteliales intestinales pueden penetrar por la pared y membrana bacteriana, produciendo una modificación de la expresión génica bacteriana (Liu et al., 2016). Estos importantes hallazgos no sólo ponen de relieve la estrecha coevolución existente, y la interrelación entre organismos que conduce a pronunciados cambios celulares y metabólicos, sino que también sientan las bases de nuevas terapias basadas en miRs para contrarrestar trastornos gastrointestinales, como la enfermedad de Crohn o la colitis inflamatoria o ulcerosa intestinal (Kurilshikov et al., 2017). Doms et al. (2022) encontraron ciertos taxones bacterianos asociados a mucosas con estimaciones elevadas de heredabilidad, mientras que las basadas en el transcrito del ARNr 16S estaban positivamente correlacionadas con las estimaciones de la tasa de coespeciación. Estos resultados resaltan las características genéticas clave de las interacciones entre microorganismos y hospedadores mamíferos, y su divergencia a medida que se forman nuevas especies.

Las modificaciones epigenéticas se producen generalmente en el ADN de los cromosomas o en las histonas, pudiendo activar o silenciar la expresión génica, aunque las metilaciones y las acetilaciones también pueden producirse en el ADN mitocondrial y en el microbiano (Cheung et al., 2018). La metilación del ADN mitocondrial puede regular varias funciones y puede estar alterada en algunas neuronas corticales por ciertas enfermedades neurodegenerativas (Sharma et al., 2019). Esta metilación del ADN está mediada por las ADN metiltransferasas (DNMT1, DNMT3A y DNMT3B); mientras que el grupo metilo del ADN es eliminado por las enzimas de translocación diez-once (TET). En estudios con humanos, las mutaciones en TET2 o DNMT3A aumentan la expresión de citoquinas proinflamatorias y, por ende, la inflamación crónica, lo que se asocia con diversas enfermedades cardiovasculares (Bick et al., 2020).

La “disbiosis” del MI y las infecciones microbianas se han asociado a modificaciones genéticas y epigenéticas, que conducen a estrés oxidativo, daños mitocondriales, cambios en la homeostasis del calcio, pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, acortamiento de la longitud de los telómeros fetales, liberación de citoquinas proinflamatorias, y a la alteración del desarrollo cerebral; consecuencias que a largo plazo resultan determinantes en la aparición de los trastornos neurodegenerativos más frecuentes, como la EA y la EP (Gabbianelli & Damiani, 2018). Estos cambios pueden estar además implicados en la patogénesis de enfermedades metabólicas como la diabetes y la obesidad (Sharma et al., 2020). Las bacterias también pueden ejercer influencia en las marcas epigenéticas asociadas a la metilación del ADN del hospedador. De hecho, la infección por *Helicobacter pylori* promueve la metilación del ADN en células de la mucosa gástrica, y las cepas uropatógenas de *Escherichia coli* pueden inducir la metilación del ADN en células epiteliales (Muhammad et al., 2019; Russell et al., 2023). Asimismo, la interacción de metabolitos bacterianos con células humanas también puede alterar la metilación del

ADN e inducir algunos trastornos neurológicos y enfermedades neurodegenerativas (Alam et al., 2017; Bulgart et al., 2020). Con respecto a las células encefálicas, cambios puntuales en la metilación del ADN (regiones diferencialmente metiladas [RDM]) de áreas cerebrales concretas se han asociado con el riesgo de padecer diversas enfermedades neurológicas como la EA (Condliffe et al., 2014). Kundu et al. (2021) reportaron que más de 20 bacterias del MI predecían de manera significativa varias de estas RDM, así como ciertos resultados conductuales en ratones. Las RDM más relevantes fueron la apolipoproteína E asociada a la familia *Muribaculaceae*, y la apolipoproteína C2 asociada a la familia *Lachnospiraceae*. Adicionalmente, estos autores (Kundu et al., 2021) encontraron correlaciones significativas entre la abundancia de miembros de la familia *Lachnospiraceae* y los cambios epigenéticos asociados con el hipocampo. Por su parte, Xie et al. (2022) describieron que la disminución en la abundancia de bacterias productoras de butirato, como *Roseburia*, *Romboutsia* y *Prevotella*, estaba asociada con cambios epigenéticos en leucocitos y en neuronas de pacientes con la EP, además de con la gravedad de sus síntomas depresivos.

En conclusión, la microbiota intestinal regula la actividad neuronal a través de la metilación del ADN y de la modificación de las histonas. No obstante, aunque existe evidencia, aún se pueden considerar limitados los resultados relativos a las vías moleculares de señalización subyacentes a esta interacción. Por ello, una comprensión íntegra de estos procesos y de sus implicaciones en la salud humana exige la realización de estudios que aborden la variabilidad interindividual, los posibles factores de influencia y los mecanismos involucrados. Así pues, este campo en expansión ofrece prometedoras perspectivas en relación al desarrollo de aplicaciones clínicas que permitan establecer un marco de actuación orientado a la promoción de un mayor equilibrio neurológico.

Referencias

- [1] Alam, R., Abdolmaleky, H. M., & Zhou, J. R. (2017). Microbiome, inflammation, epigenetic alterations, and mental diseases. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 174(6), 651-660. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32567>
- [2] Berg, G., Rybakova, D., Fischer, D., Cernava, T., Vergès, M. C., Charles, T., Chen, X., Cocolin, L., Eversole, K., Corral, G. H., Kazou, M., Kinkel, L., Lange, L., Lima, N., Loy, A., Macklin, J. A., Maguin, E., Mauchline, T., McClure, R., Mitter, B., ... Schloter, M. (2020). Microbiome definition re-visited: Old concepts and new challenges. *Microbiome*, 8(1), 103. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0>
- [3] Biagi, E., Franceschi, C., Rampelli, S., Severgnini, M., Osthan, R., Turroni, S., Consolandi, C., Quercia, S., Scurti, M., Monti, D., Capri, M., Brigidi, P., & Candela, M. (2016). Gut microbiota and extreme longevity. *Current Biology*, 26(11), 1480-1485. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.04.016>
- [4] Bianchi, V. E., Herrera, P. F., & Laura, R. (2021). Effect of nutrition on neurodegenerative diseases. A systematic review. *Nutritional Neuroscience*, 24(10), 810-834. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1681088>
- [5] Bick, A. G., Pirruccello, J. P., Griffin, G. K., Gupta, N., Gabriel, S., Saleheen, D., Libby, P., Kathiresan, S., & Natarajan, P. (2020). Genetic interleukin 6 signaling deficiency attenuates cardiovascular risk in clonal hematopoiesis. *Circulation*, 141(2), 124-131. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044362>
- [6] Bonder, M. J., Kurilshikov, A., Tigchelaar, E. F., Mujagic, Z., Imhann, F., Vila, A. V., Deelen, P., Vatanen, T.,

- Schirmer, M., Smeekens, S. P., Zhernakova, D. V., Jankipersadsing, S. A., Jaeger, M., Oosting, M., Cenit, M. C., Masclee, A. A., Swertz, M. A., Li, Y., Kumar, V., Joosten, L., ... Zhernakova, A. (2016). The effect of host genetics on the gut microbiome. *Nature Genetics*, 48(11), 1407-1412. <https://doi.org/10.1038/ng.3663>
- [7] Borrego-Ruiz, A., & Borrego, J. J. (2024). An updated overview on the relationship between human gut microbiome dysbiosis and psychiatric and psychological disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 128, 110861. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2023.110861>
- [8] Bulgart, H. R., Neczypor, E. W., Wold, L. E., & Mackos, A. R. (2020). Microbial involvement in Alzheimer disease development and progression. *Molecular Neurodegeneration*, 15(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00378-4>
- [9] Cheung, P., Vallania, F., Warsinske, H. C., Donato, M., Schaffert, S., Chang, S. E., Dvorak, M., Dekker, C. L., Davis, M. M., Utz, P. J., Khatri, P., & Kuo, A. J. (2018). Single-cell chromatin modification profiling reveals increased epigenetic variations with aging. *Cell*, 173(6), 1385-1397.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.079>
- [10] Condliffe, D., Wong, A., Troakes, C., Proitsi, P., Patel, Y., Chouliaras, L., Fernandes, C., Cooper, J., Lovestone, S., Schalkwyk, L., Mill, J., & Lunnon, K. (2014). Cross-region reduction in 5-hydroxymethylcytosine in Alzheimer's disease brain. *Neurobiology of Aging*, 35(8), 1850-1854. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.02.002>
- [11] Delamarre, A., & Meissner, W. G. (2017). Epidemiology, environmental risk factors and genetics of Parkinson's disease. *Presse Medicale*, 46(2 Pt 1), 175-181. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.01.001>
- [12] Doms, S., Fokt, H., Rühlemann, M. C., Chung, C. J., Kuenstner, A., Ibrahim, S. M., Franke, A., Turner, L. M., & Baines, J. F. (2022). Key features of the genetic architecture and evolution of host-microbe interactions revealed by high-resolution genetic mapping of the mucosa-associated gut microbiome in hybrid mice. *eLife*, 11, e75419. <https://doi.org/10.7554/eLife.75419>
- [13] Feigin, V. L., Vos, T., Nichols, E., Owolabi, M. O., Carroll, W. M., Dichgans, M., Deuschl, G., Parmar, P., Brainin, M., & Murray, C. (2020). The global burden of neurological disorders: Translating evidence into policy. *The Lancet. Neurology*, 19(3), 255-265. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30411-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30411-9)
- [14] Gabbianelli, R., & Damiani, E. (2018). Epigenetics and neurodegeneration: Role of early-life nutrition. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 57, 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.01.014>
- [15] Goodrich, J. K., Waters, J. L., Poole, A. C., Sutter, J. L., Koren, O., Blekhman, R., Beaumont, M., Van Treuren, W., Knight, R., Bell, J. T., Spector, T. D., Clark, A. G., & Ley, R. E. (2014). Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*, 159(4), 789-799. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.053>
- [16] Goodrich, J. K., Davenport, E. R., Beaumont, M., Jackson, M. A., Knight, R., Ober, C., Spector, T. D., Bell, J. T., Clark, A. G., & Ley, R. E. (2016). Genetic determinants of the gut microbiome in UK twins. *Cell Host & Microbe*, 19(5), 731-743. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.04.017>
- [17] Groussin, M., Mazel, F., Sanders, J. G., Smillie, C. S., Lavergne, S., Thuiller, W., & Alm, E. J. (2017). Unraveling the processes shaping mammalian gut microbiomes over evolutionary time. *Nature Communications*, 8, 14319. <https://doi.org/10.1038/ncomms14319>
- [18] Kovacs, G. G. (2017). Concepts and classification of neurodegenerative diseases. *Handbook of Clinical Neurology*, 145, 301-307. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802395-2.00021-3>
- [19] Kundu, P., Torres, E. R. S., Stagaman, K., Kasschau, K., Okhovat, M., Holden, S., Ward, S., Nevonen, K. A., Davis, B. A., Saito, T., Saido, T. C., Carbone, L., Sharpton, T. J., & Raber, J. (2021). Integrated analysis of behavioral, epigenetic, and gut microbiome analyses in AppNL-GF, AppNL-F, and wild type mice. *Scientific Reports*, 11, 4678. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83851-4>
- [20] Kurilshikov, A., Wijmenga, C., Fu, J., & Zhernakova, A. (2017). Host genetics and gut microbiome: Challenges and perspectives. *Trends in Immunology*, 38(9), 633-647. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.06.003>
- [21] Lamptey, R. N. L., Chaulagain, B., Trivedi, R., Gothwal, A., Layek, B., & Singh, J. (2022). A review of the common neurodegenerative disorders: Current therapeutic approaches and the potential role of nanotherapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1851. <https://doi.org/10.3390/ijms23031851>
- [22] Liang, L., Ai, L., Qian, L., Fang, J., Y., & Xu, J. (2015). Long noncoding RNA expression profiles in gut tissues constitute molecular signatures that reflect the types of microbes. *Scientific Reports*, 5, 11763. <https://doi.org/10.1038/srep11763>
- [23] Liu, S., da Cunha, A. P., Rezende, R. M., Cialic, R., Wei, Z., Bry, L., Comstock, L. E., Gandhi, R., & Weiner, H. L. (2016). The host shapes the gut microbiota via fecal microRNA. *Cell Host & Microbe*, 19(1), 32-43. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.12.005>
- [24] Modgil, S., Lahiri, D. K., Sharma, V. L., & Anand, A. (2014). Role of early life exposure and environment on neurodegeneration: Implications on brain disorders. *Translational Neurodegeneration*, 3, 9. <https://doi.org/10.1186/2047-9158-3-9>
- [25] Moeller, A. H., Caro-Quintero, A., Mjungu, D., Georgiev, A. V., Lonsdorf, E. V., Muller, M. N., Pusey, A. E., Peeters, M., Hahn, B. H., & Ochman, H. (2016). Cospeciation of gut microbiota with hominids. *Science*, 353(6297), 380-382. <https://doi.org/10.1126/science.aaf3951>
- [26] Muhammad, J. S., Eladl, M. A., & Khoder, G. (2019). Helicobacter pylori-induced DNA methylation as an epigenetic modulator of gastric cancer: Recent outcomes and future direction. *Pathogens*, 8(1), 23. <https://doi.org/10.3390/pathogens8010023>
- [27] Piirainen, S., Youssef, A., Song, C., Kalueff, A. V., Landreth, G. E., Malm, T., & Tian, L. (2017). Psychosocial stress on neuroinflammation and cognitive dysfunctions in Alzheimer's disease: The emerging role for microglia? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 77, 148-164. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.01.046>
- [28] Reynoso-García, J., Miranda-Santiago, A. E., Meléndez-Vázquez, N. M., Acosta-Pagán, K., Sánchez-Rosado, M., Díaz-Rivera, J., Rosado-Quiñones, A. M., Acevedo-Márquez, L., Cruz-Roldán, L., Tosado-Rodríguez, E. L., Figueroa-Gispert, M. M., Godoy-Vitorino, F. (2022). A complete guide to human microbiomes: Body niches, transmission, development, dysbiosis, and restoration. *Frontiers in Systems Biology*, 2, 951403. <https://doi.org/10.3389/fsysb.2022.951403>
- [29] Russell, S. K., Harrison, J. K., Olson, B. S., Lee, H. J., O'Brien, V. P., Xing, X., Livny, J., Yu, L., Roberson, E. D. O., Bomjan, R., Fan, C., Sha, M., Estfanous, S., Amer, A. O., Colonna, M., Stappenbeck, T. S., Wang, T., Hannan, T. J., & Hultgren, S. J. (2023). Uropathogenic Escherichia coli infection-induced epithelial trained immunity impacts urinary tract disease outcome. *Nature Microbiology*, 8(5), 875-888. <https://doi.org/10.1038/s41564-023-01346-6>
- [30] Schroeder, B. O., & Bäckhed, F. (2016). Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nature Medicine*, 22(10), 1079-1089. <https://doi.org/10.1038/nm.4185>

- [31] Sharma, M., Li, Y., Stoll, M. L., & Tollefsbol, T. O. (2020). The epigenetic connection between the gut microbiome in obesity and diabetes. *Frontiers in Genetics*, 10, 1329. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01329>
- [32] Sharma, N., Pasala, M. S., & Prakash, A. (2019). Mitochondrial DNA: Epigenetics and environment. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 60(8), 668-682. <https://doi.org/10.1002/em.22319>
- [33] Trojsi, F., Christidi, F., Migliaccio, R., Santamaría-García, H., & Santangelo, G. (2018). Behavioural and cognitive changes in neurodegenerative diseases and brain injury. *Behavioural Neurology*, 2018, 4935915. <https://doi.org/10.1155/2018/4935915>
- [34] Wu, Q., Yang, X., Zhang, Y., Zhang, L., & Feng, L. (2016). Chronic mild stress accelerates the progression of Parkinson's disease in A53T α -synuclein transgenic mice. *Experimental Neurology*, 285(Pt A), 61-71. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.09.004>
- [35] Xie, A., Ensink, E., Li, P., Gordevičius, J., Marshall, L. L., George, S., Pospisilik, J. A., Aho, V. T. E., Houser, M. C., Pereira, P. A. B., Rudi, K., Paulin, L., Tansey, M. G., Auvinen, P., Brundin, P., Brundin, L., Labrie, V., & Scheperjans, F. (2022). Bacterial butyrate in Parkinson's disease is linked to epigenetic changes and depressive symptoms. *Movement Disorders*, 37(8), 1644-1653. <https://doi.org/10.1002/mds.29128>
- [36] Yatsunencko, T., Rey, F. E., Manary, M. J., Trehan, I., Dominguez-Bello, M. G., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Baldassano, R. N., Anokhin, A. P., Heath, A. C., Warner, B., Reeder, J., Kuczynski, J., Caporaso, J. G., Lozupone, C. A., Lauber, C., Clemente, J. C., Knights, D., Knight, R., & Gordon, J. I. (2012). Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, 486(7402), 222-227. <https://doi.org/10.1038/nature11053>
-
-