



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

FACULTAD DE MEDICINA
BIOMEDICINA

(PROYECTO)

ESTUDIO DEL MICROBIOMA FECAL EN PACIENTES CON PSICOSIS TEMPRANA

TESIS

(POR ARTÍCULO CIENTÍFICO)

**COMPARATIVE ANALYSIS OF FECAL MICROBIOTA BETWEEN ADOLESCENTS WITH
EARLY-ONSET PSYCHOSIS AND ADULTS WITH SCHIZOPHRENIA**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

PRESENTA:

BIOL. NUNCIO MORA LUCERO

TUTORA PRINCIPAL DE TESIS: DRA. ALMA DELIA GENIS MENDOZA
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

COMITÉ TUTOR: DRA. MARÍA MAGDALENA AGUIRRE GARCÍA
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

DR. GERARDO BERNABÉ RAMÍREZ RODRIGUEZ
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. ENERO, 2025



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**PROTESTA UNIVERSITARIA DE INTEGRIDAD Y
HONESTIDAD ACADÉMICA Y PROFESIONAL**

(Graduación con trabajo escrito)

De conformidad con lo dispuesto en los artículos 87, fracción V, del Estatuto General, 68, primer párrafo, del Reglamento General de Estudios Universitarios y 26, fracción I, y 35 del Reglamento General de Exámenes, me comprometo en todo tiempo a honrar a la institución y a cumplir con los principios establecidos en el Código de Ética de la Universidad Nacional Autónoma de México, especialmente con los de integridad y honestidad académica.

De acuerdo a lo anterior, manifiesto que el trabajo escrito titulado:

Comparative analysis of fecal microbiota between adolescents with early-onset psychosis and adults with schizophrenia

Que presenté para obtener el grado de MAESTRO(A) EN CIENCIAS BIOLÓGICAS, es original, de mi autoría y lo realicé con rigor metodológico exigido por el Programa de Posgrado en Ciencias Biológicas, citando las fuentes de ideas, textos, imágenes, gráficos u otro tipo de obras empleadas para su desarrollo.

En consecuencia, acepto que la falta de cumplimiento de las disposiciones reglamentarias y normativas de la Universidad, en particular las ya referenciadas en el Código de Ética, llevará a la nulidad de los actos de carácter académico administrativo del proceso de obtención de mi grado académico.

Atentamente



NUNCIO MORA LUCERO
No de cuenta UNAM: 313125467

(Nombre, firma y número de cuenta del estudiante)



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

FACULTAD DE MEDICINA
BIOMEDICINA

(PROYECTO)

ESTUDIO DEL MICROBIOMA FECAL EN PACIENTES CON PSICOSIS TEMPRANA

TESIS

(POR ARTÍCULO CIENTÍFICO)

**COMPARATIVE ANALYSIS OF FECAL MICROBIOTA BETWEEN ADOLESCENTS WITH
EARLY-ONSET PSYCHOSIS AND ADULTS WITH SCHIZOPHRENIA**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

PRESENTA:

BIOL. NUNCIO MORA LUCERO

TUTORA PRINCIPAL DE TESIS: DRA. ALMA DELIA GENIS MENDOZA
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

COMITÉ TUTOR: DRA. MARÍA MAGDALENA AGUIRRE GARCÍA
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

DR. GERARDO BERNABÉ RAMÍREZ RODRIGUEZ
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. ENERO, 2025

COORDINACIÓN GENERAL DE ESTUDIOS DE POSGRADO
COORDINACIÓN DEL POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
ENTIDAD (FACULTAD DE MEDICINA)
OFICIO: CGEP/CPCB/0833/2024
ASUNTO: Oficio de Jurado

M. en C Ivonne Ramírez Wence
Directora General de Administración Escolar, UNAM
Presente

Me permito informar a usted que en la reunión ordinaria del Comité Académico del Posgrado en Ciencias Biológicas, celebrada el día **14 de octubre de 2024** se aprobó el siguiente jurado para el examen de grado de **MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS** en el campo de conocimiento de **Biomedicina** de la alumna **NUNCIO MORA LUCERO** con número de cuenta **313125467** por la modalidad de graduación de tesis por artículo científico titulado: **“COMPARATIVE ANALYSIS OF FECAL MICROBIOTA BETWEEN ADOLESCENTS WITH EARLY-ONSET PSYCHOSIS AND ADULTS WITH SCHIZOPHRENIA”**, que es producto del proyecto realizado en la maestría que lleva por título: **“ESTUDIO DEL MICROBIOMA FECAL EN PACIENTES CON PSICOSIS TEMPRANA**, ambos realizados bajo la dirección de la **DRA. ALMA DELIA GENIS MENDOZA**, quedando integrado de la siguiente manera:

Presidente: DR. JOSÉ HUMBERTO NICOLINI SÁNCHEZ
Vocal: DR. OSCAR MEDINA CONTRERAS
Vocal: DRA. MARCELA MARGARITA MORALES MULIA
Vocal: DRA. CECILIA CONTRERAS CUBAS
Secretario: DR. GERARDO BERNABÉ RAMÍREZ RODRÍGUEZ

Sin otro particular, me es grato enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE
“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”
Ciudad Universitaria, Cd. Mx., a 12 de noviembre de 2024

COORDINADOR DEL PROGRAMA



DR. ARTURO CARLOS II BECERRA BRACHO

c. c. p. Expediente del alumno

ACBB/RCHT/EARR/rcht



AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

Agradezco al Posgrado en Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) por la formación académica, crítica y científica que me brindó durante mis estudios de Maestría en Ciencias Biológicas.

Este trabajo no habría sido posible sin el apoyo financiero proporcionado por el Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT), a través de la beca con CVU 1174784.

Expreso mi más profundo agradecimiento a mi Tutora, la Dra. Alma Delia Genis Mendoza, por abrirme las puertas de su laboratorio y ofrecerme su conocimiento, guía, apoyo e inspiración. También agradezco a mi Comité Tutor, Dra. María Magdalena Aguirre García y Dr. Gerardo Bernabé Ramírez Rodríguez, por enriquecer mi trabajo con sus valiosas aportaciones y por motivarme constantemente a mejorar y ampliar mi investigación. Estoy profundamente agradecida con todos ustedes por las oportunidades que me han brindado a lo largo de este proceso, las cuales han sido clave para mi crecimiento académico y profesional.

AGRADECIMIENTOS PERSONALES

Dra. Alma, le agradezco profundamente por recibirme en su laboratorio y por brindarme la confianza para trabajar a su lado. Su disposición para escucharme, sus valiosos consejos, y su apoyo constante han sido fundamentales en mi crecimiento personal y profesional.

Mi sincero agradecimiento a mi jurado: Dr. Humberto Nicolini, Dr. Gerardo Ramírez, Dr. Óscar Medina, Dra. Marcela Morales y Dra. Cecilia Contreras, por sus invaluable comentarios y sugerencias, que aportaron profundidad y claridad a mi trabajo. En especial, agradezco al Dr. Humberto Nicolini, jefe de mi laboratorio, por brindarme el entorno y los recursos necesarios para llevar a cabo mi investigación. Asimismo, agradezco al Dr. Óscar Medina por haber sido un profesor excepcional, y por haber contribuido a mi formación académica con su dedicación, pasión y conocimiento.

Dra. Aguirre, le agradezco sinceramente por su aliento constante, por el apoyo invaluable en mi investigación y por las oportunidades que me ha brindado para seguir desarrollándome en el fascinante mundo de la ciencia.

QFB. Galo Ortiz, muchas gracias por el apoyo a mi proyecto, por la confianza, el valioso apoyo y las pláticas durante este proceso. Mi respeto y admiración.

A mis padres: Les agradezco infinitamente por su guía, apoyo, consejos y por estar siempre dispuestos a escucharme a lo largo de todos estos años. Este logro es el resultado de todos los desvelos, el esfuerzo y la inversión que han hecho en mí. Gracias por motivarme a seguir adelante y luchar por mis sueños. Nunca encontraré la forma de recompensar todo el amor, conocimiento y la comprensión que me han brindado. Los quiero mucho.

A mis hermanas: Gracias por el apoyo, enseñanzas, los hábitos y los ejemplos inculcados, gracias a ustedes sé que nada es imposible y que puedo lograr cosas inimaginables. Admiro su perseverancia y perspicacia para afrontar la vida, gracias por ser un pilar muy importante en mi vida.

A la familia Gómez-Nuncio: Gracias por la inspiración y por siempre escucharme cuando lo necesito. Gracias a mi Cen bonito por tantas aventuras juntos. Eres un niño muy tierno, capaz, valiente y muy inteligente, te quiero mucho.

Aranza: Muchas gracias por acompañarme desde el primer día en esta etapa, por ser no solo mi compañera de trabajo, sino también una gran amiga. Gracias por todas las aventuras en el laboratorio, por los momentos de chismecito y por la amistad que hemos construido.

A los reales: por estar siempre ahí escuchándome y apoyándome en los momentos más difíciles. Sin ustedes, superar esos desafíos habría sido mucho más complicado. Los quiero mucho. En especial, quiero agradecer a mi gran real, Pinky, por compartir no solo su conocimiento, sino también sus valiosas lecciones de vida. Gracias por integrarme a tu familia y por siempre ofrecerme tu apoyo, llenándome de nuevas aventuras y rodeándome de personas maravillosas. Tu calidez y alegría hacen que cada momento sea especial. Te amo mucho. También quiero agradecer a Ashley por estar siempre dispuesta a escucharme y convertiste en una gran amiga y apoyo incondicional en mi vida. Eidrian y Pita, muchas gracias por sus valiosos conocimientos que me aportaron y por darme claridad cuando lo necesité. Dany y Cami, muchas gracias por las aventuras compartidas. Los amo mucho a todos y que sean más aventuras juntos.

A mi paraíso lunar: Quiero agradecerte por llegar de manera inesperada a mi vida, aportándome no solo nuevas experiencias, sino también un amor inmenso, alegría y un apoyo infinito. Cada aventura que hemos compartido ha sido un regalo que ha hecho que este viaje sea mucho más ligero y placentero. Tu presencia ilumina mis días y transforma mis momentos en recuerdos inolvidables. Te amo.

Lulú, muchas gracias por seguir estando a mi lado después de tantos años, te quiero mucho, sigue brillando tan bonito como siempre.

Fer, muchas gracias por todas las experiencias compartidas, por escucharme y por seguir aquí después de todo, te quiero mucho.

Vero, muchas gracias por siempre estar en mis momentos más difíciles, gracias por tus consejos y tu escucha constante, te quiero mucho.

Aída, Karen, Aldo y Mario, muchas gracias por la amistad tan bonita que hemos formado. Los admiro mucho por todo lo que son y siempre me inspiran a seguir superándome. Gracias por seguir estando. Los admiro mucho. Los quiero mucho.

Pris, Fer y Pepe, gracias por tantos años de amistad y por seguir pendiente de mí. Gracias por escucharme y siempre los llevo en mi mente. Los quiero mucho.

Índice

Resumen en español.....	1
Resumen en inglés / Abstract	2
Introducción general	3
Manuscrito del Artículo de investigación	5
Discusión general.....	22
Conclusiones generales.....	26
Referencias bibliográficas.....	27

Resumen en español

Estudios en la composición del microbioma intestinal, han demostrado que se presenta una disbiosis en los trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia. Sin embargo, los estudios en humanos y sobretodo en adolescentes que presentan psicosis de inicio temprano aún son escasos. En este estudio realizamos secuenciación de la región V3-V4 de 12 adolescentes con psicosis de inicio temprano, 15 pacientes con esquizofrenia y 21 controles no psicóticos.

Tanto la diversidad alfa como la diversidad beta presentaron diferencias significativas en pacientes con psicosis de inicio temprano y pacientes con esquizofrenia. Las principales diferencias en las abundancias relativas se observaron para el género *Gemella* y *Eubacterium_halli*, que disminuyeron significativamente en pacientes con psicosis de inicio temprano y pacientes con esquizofrenia en comparación con pacientes no psicóticos, mientras que *Clostridia_UCG-014*, *Lachnospira*, *Lachnospiraceae_UCG-001* y *Eubacterium_ruminantium_group* mostraron una abundancia significativamente mayor.

Este estudio destaca y confirma las correlaciones del eje intestino-cerebro y el papel potencial de la microbiota intestinal en la fisiopatología de la psicosis y la esquizofrenia de inicio temprano, lo que sugiere que la transición de la adolescencia a la edad adulta debe tenerse en cuenta en individuos diagnosticados a lo largo del tiempo desde etapas tempranas. La consideración de la microbiota intestinal en psiquiatría puede eventualmente apoyar las prácticas de atención médica hacia un enfoque más integral y una medicina personalizada.

Resumen en inglés /Abstract

Studies of the composition of the gut microbiome have shown that psychiatric disorders such as schizophrenia consistently show gut dysbiosis. However, studies in humans, especially in adolescents with early-onset psychosis supporting these observations remain scarce. In this study, we sequenced the V3-V4 region of the 16S bacterial gene in 12 adolescents with early-onset psychosis, 15 patients with schizophrenia and 21 non-psychotic patients.

Alpha and beta diversity showed significant differences between patients with early-onset psychosis and patients with schizophrenia. The main differences in relative abundances were observed for the genus *Gemella* and for *Eubacterium_halli*, which were significantly decreased in patients with early-onset psychosis and patients with schizophrenia compared to non-psychotic patients while *Clostridia_UCG-014*, *Lachnospira*, *Lachnospiraceae_UCG-001* and *Eubacterium_ruminantium_group* showed a significant higher abundance.

This study highlights and confirms the gut-brain axis correlations and the potential role of the gut microbiota in the pathophysiology of early-onset psychosis and schizophrenia, suggesting that the transition from adolescence to adulthood should be taken into account in individuals diagnosed over time from early-onset psychosis to schizophrenia. The consideration of the gut microbiome in psychiatry may eventually support health care practices towards a more comprehensive approach and personalized medicine.

Introducción general

La psicosis es un trastorno neuropsiquiátrico común en muchas afecciones psiquiátricas. Es la característica definitoria de los trastornos del espectro de la esquizofrenia, así como es común en afecciones neurodegenerativas, trastornos del estado de ánimo y en el uso de sustancias (Morgan et al., 2014; Forsaa et al., 2015). Generalmente comienza entre los 18 a 20 años. Sin embargo, en algunos casos, la psicosis puede manifestarse antes de los 18 años (psicosis de inicio temprano) (McClellan, 2018).

La psicosis se caracteriza por la presencia de alucinaciones (percepciones que ocurren en ausencia de estímulos somáticos o externos), delirios, pensamiento desorganizado y confusión. Un episodio psicótico no dura más de tres meses y no es causado por el consumo de drogas o medicamentos (World Health Organization, 1992; American Psychiatric Association and American Psychiatric Association, 2013).

La esquizofrenia es un trastorno neuropsiquiátrico donde se presentan síntomas positivos (delirios, alucinaciones, habla desorganizada), negativos (anhedonia, retraimiento social), deterioro cognitivo (afectando la atención, memoria, funcionamiento ejecutivo e interacciones sociales) y alteraciones del humor. Normalmente se manifiesta antes de los 30 años y los síntomas persisten al menos durante 6 meses (American Psychiatric Association and American Psychiatric Association, 2013; Patel et al., 2014).

La prevalencia de la esquizofrenia a nivel mundial es de aproximadamente del 0.5 al 1% (Yang et al., 2019), mientras que en México se estima que afecta a un millón de personas (Escamilla-Orozco et al., 2021). En los últimos años, se ha reconocido cada vez más la importancia crucial del primer episodio de psicosis como una etapa única para desarrollar nuevos enfoques terapéuticos. Las investigaciones han demostrado que el mayor deterioro funcional ocurre en los primeros 2 a 3 años desde el inicio del trastorno psicótico, lo que enfatiza la necesidad de estrategias de intervención temprana (Cavalcante et al., 2024).

A pesar de los avances en el tratamiento, aún no se conoce la etiología de la misma, aunque se han identificado factores genéticos, clínicos y familiares que se encuentran fuertemente correlacionados con la enfermedad. Por ejemplo, complicaciones obstétricas, infecciones virales maternas, desnutrición, exposición a las drogas y al estrés, los traumas infantiles y la heredabilidad pueden contribuir a un mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia (Delphin et al., 2024). Recientemente, se ha sugerido que el eje intestino-microbiota-cerebro influye en el desarrollo de trastornos psiquiátricos como el trastorno bipolar, la depresión, la ansiedad, los trastornos alimentarios, la esquizofrenia y la psicosis de inicio temprano (Nuncio-Mora et al., 2023; Singh et al., 2024).

El microbioma intestinal consiste en todo el entorno, incluido microorganismos, genomas y metabolitos. Mientras que la microbiota intestinal es el conjunto de microorganismos (bacterias, virus, hongos, arqueas) que interactúan entre sí dentro del organismo, el cual tiene un hábitat definido con propiedades fisicoquímicas específicas (Turnbaugh et al., 2007; Wishart et al., 2007).

La población más densa de microbiota se encuentra albergada en el intestino y se estima que contiene entre 1,000 a 5,000 especies, de las cuales la mayoría corresponden a bacterias de los phyla *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteriay Verrucomicrobia* (Costea et al., 2018). Sin embargo, el perfil microbiano asociado al huésped varía según el tipo de parto, lactancia, predisposición genética, edad, nutrición, factores ambientales, estrés, infecciones, uso de antibióticos, entre otros (Ley et al., 2008; Mayer, 2011; Yu et al., 2013).

La microbiota intestinal tiene diversas funciones, entre ellas destacan el metabolismo de alimentos, síntesis de vitaminas y nutrientes esenciales, metabolismo de fármacos, protección contra patógenos, mantenimiento del moco intestinal e inmunomodulación (Adak and Khan, 2019; Zimmermann et al., 2019). Además, desempeña un papel crucial en la comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro, comunicándose a través de neurotransmisores transmitidos por afecciones vagales, señales endocrinas transportadas por hormonas intestinales, señales inmunes transmitidas por citocinas y metabolitos transmitidos por el sistema circulatorio (Marano et al., 2023; Nuncio-Mora et al., 2023).

Se han realizado estudios donde se ha demostrado que la composición de la microbiota intestinal difiere significativamente entre individuos sanos y pacientes con esquizofrenia, lo cual puede deberse a la permeabilidad intestinal que presentan los pacientes con esquizofrenia (Shen et al., 2018; Li et al., 2024b). Esta disbiosis afecta negativamente el metabolismo del triptófano-quinurenina, esencial para la producción de serotonina, y también se han observado alteraciones en el ciclo glutamato-glutamina-GABA, resultando en una disminución de los niveles de glutamato en el cerebro (Zheng et al., 2019; Ma et al., 2020; Zhu et al., 2020).

Aunque se han logrado avances en la investigación, la patogénesis de la esquizofrenia y la psicosis de inicio temprano aún no está completamente comprendida, y los estudios actuales no logran explicar la gran variabilidad interindividual observada. Además, desde el punto de vista clínico, no existen biomarcadores validados que faciliten el diagnóstico de estas condiciones, lo que implica que las prácticas diagnósticas actuales pueden ser algo subjetivas al basarse en la identificación de los síntomas en los pacientes (Chan et al., 2015; Li et al., 2024b).

Por esta razón, es necesario desarrollar biomarcadores y terapias más eficaces, y considerar factores clínicos adicionales, ya que los métodos actuales no son suficientes para diagnosticar completamente ni proporcionar un tratamiento integral y definitivo. Actualmente, no existen estudios que examinen el impacto de la microbiota en el diagnóstico temprano de la psicosis en adolescentes, así como su evolución. Además, en México no existen estudios dedicados a estudiar el microbioma de pacientes con psicosis de inicio temprano o esquizofrenia. Por lo que, el objetivo de este estudio fue analizar la composición de la microbiota intestinal en adolescentes con psicosis de inicio temprano y compararla con la de pacientes no psicóticos y aquellos con esquizofrenia



Comparative analysis of fecal microbiota between adolescents with early-onset psychosis and adults with schizophrenia

2 **Lucero Nuncio-Mora^{1,2}, Humberto Nicolini^{2,3}, Nuria Lanzagorta³, Cynthia García-Jaimes³,**
3 **Fernanda Sosa-Hernández³, Vanessa González-Covarrubias⁴, Héctor Cabello⁵, Emmanuel**
4 **Sarmiento⁶, David C. Glahn⁷, Alma Genis-Mendoza^{8,2*}**

5 ¹Posgrado en Ciencias Biológicas, Unidad de Posgrado, Edificio D, 1° Piso, Circuito de Posgrados,
6 Ciudad Universitaria, Coyoacán, Ciudad de México 04510, México

7 ²Laboratorio de Genómica de las Enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas, Instituto
8 Nacional de Medicina Genómica, Secretaría de Salud, Ciudad de México 14610, México

9 ³Departamento de investigación clínica, Grupo Médico Carracci, Ciudad de México 03740, México

10 ⁴Laboratorio de Farmacogenómica, Instituto Nacional de Medicina Genómica, Secretaría de Salud,
11 Ciudad de México 14610, México

12 ⁵Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, Servicios de Atención Psiquiátrica, Secretaria de
13 Salud, Ciudad de México 14080, México

14 ⁶Instituto Nacional de Psiquiatría Juan Ramón de la Fuente Muñiz, Secretaría de Salud, Ciudad de
15 México 14370, México

16 ⁷Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Boston Children's Hospital, Boston, MA, United
17 States. Department of Psychiatry, Harvard Medical School, Boston, MA, United States. Olin
18 Neuropsychiatry Research Center, Institute of Living, Hartford, CT, United States.

19 ⁸Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro, Servicios de Atención Psiquiátrica, Secretaria de
20 Salud, Ciudad de México 14080, México

21 *** Correspondence:**

22 Alma Genis-Mendoza
23 adgenis@inmegen.gob.mx

24 **Keywords: Gut microbiota, early onset psychosis, schizophrenia, 16S rRNA sequencing,**
25 **adolescents, gut-brain axis**

26 **Abstract**

27 Studies of the composition of the gut microbiome have shown that psychiatric disorders such as
28 schizophrenia consistently show gut dysbiosis. However, studies in adolescents with early-onset
29 psychosis supporting these observations remain scarce. Here, we sequenced the V3-V4 region of the
30 16S bacterial gene in 12 adolescents with early-onset psychosis, 15 patients with schizophrenia and
31 21 non-psychotic patients. Alpha and beta diversity showed significant differences between patients

32 with early-onset psychosis and patients with schizophrenia. The main differences in relative
33 abundances were observed for the genus *Gemella* and for *Eubacterium_halli*, which were
34 significantly decreased in patients with early-onset psychosis and patients with schizophrenia
35 compared to non-psychotic patients while *Clostridia_UCG-014*, *Lachnospira*,
36 *Lachnospiraceae_UCG-001* and *Eubacterium_ruminantium_group* showed a significant higher
37 abundance. This study highlights and confirms the gut-brain axis correlations and the potential role
38 of the gut microbiota in the pathophysiology of early-onset psychosis and schizophrenia, suggesting
39 that the transition from adolescence to adulthood should be taken into account in individuals
40 diagnosed over time from early-onset psychosis to schizophrenia. The consideration of the gut
41 microbiome in psychiatry may eventually support health care practices towards a more
42 comprehensive approach and personalized medicine.

43 **Introduction**

44 Psychosis is a neuropsychiatric disorder associated with delusions, hallucinations, disorganized
45 thinking, and confusion. The psychotic episode should last no longer than three months, and the
46 symptoms described above should not be the result of any drug or medical condition (World Health
47 Organization, 1992; American Psychiatric Association and American Psychiatric Association, 2013).

48 The average age at which the first psychotic episode occurs is usually around 20 years of age, but
49 early-onset psychosis can occur before the age of 18, which is usually associated with functional
50 impairment (American Psychiatric Association and American Psychiatric Association, 2013;
51 McClellan, 2018).

52 Schizophrenia is the most common psychiatric disorder with prevalence worldwide between 0.5%
53 and 1.5% (Long et al., 2014), it is associated with persistent psychotic symptoms. However,
54 psychosis can also manifest in other conditions such as major depressive disorder, bipolar disorder,
55 schizoaffective disorder, delusional disorder, and schizophreniform disorder (Zwicker et al., 2018).
56 Intensive research on psychiatric disorders has pinpointed genetic, clinical, familial, and other factors
57 that are strongly correlated with the disease. For instance, obstetric complications, maternal viral
58 infections, malnutrition, drug and stress exposure, childhood trauma, and heritability may all
59 contribute to an increased risk of developing schizophrenia (Delphin et al., 2024). More recently, the
60 gut microbiome has shown to play a critical role in the development of several diseases. It has been
61 suggested that the gut-brain axis impacts the development of psychiatric disorders such as bipolar
62 disorder, depression, anxiety, eating disorders and schizophrenia (Singh et al., 2024).

63 The gut microbiota composed by a diversity of microorganisms including, bacteria, viruses, fungi,
64 and archaea which interact with each other and with the host through several mechanisms (Damiani
65 et al., 2023). It is estimated that the intestine contains between 1,000 and 5,000 species, the majority
66 of which belong to the phyla Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria
67 and Verrucomicrobiota (Costea et al., 2018).

68 The role of the gut microbiome is diverse, it can metabolize our food, synthesize essential vitamins
69 and nutrients, prime the immune system and protect us from infections. It also alters the
70 pharmacokinetics and pharmacodynamics of hundreds of drugs either affecting its metabolism,
71 elimination or altering the levels of drug targets (Adak and Khan, 2019; Zimmermann et al., 2019). It
72 has been acknowledged that is the bidirectional communication between the intestine and the brain is
73 facilitated through different pathways such as the vagus nerve, the endocrine system, the immune
74 system (Nuncio-Mora et al., 2023).

75 Despite advances in research, the pathogenesis of both schizophrenia and early-onset psychosis
76 remains incomplete and current studies cannot explain its high interindividual variability. In addition,
77 clinically, there are no validated biomarker that could aid in diagnosis, of schizophrenia and early-
78 onset psychosis, current practices can be somehow subjective through the identification of the
79 patients' symptoms (Chan et al., 2015; Li et al., 2024b).

80 It is evident that more efficient biomarkers and therapies are urgently needed and that additional
81 clinical factors ought to be considered since the current ones cannot fully diagnose nor support a
82 comprehensive and definitive treatment, hence the interest in investigating the gut microbiome.
83 Currently, there are only a few studies in early onset of psychosis in adolescents which consider the
84 microbiome or its potential impact for early diagnosis; it is relevant to define the microbiome's
85 identity and functionality to better explain the evolution of early-onset psychosis. Therefore, the aim
86 of this study was to determine the composition of the gut microbiota in adolescents with early-onset
87 psychosis and compare it with non-psychotic patients and patients with schizophrenia.

88 **Materials and Methods**

89 **Study participants**

90 Twenty-one non-psychotic patients, 12 patients with early-onset psychosis, and 15 patients with
91 schizophrenia were recruited between December 2021 and July 2023 at the Hospital Psiquiátrico
92 Infantil "Dr. Juan N. Navarro", in Mexico City. Patients were evaluated and diagnosed by a
93 specialized psychiatrist recruited using the MINI-KID test. Inclusion criteria for the early-onset
94 psychosis group were 1) patients aged 10 to 18 years, 2) meeting the criteria for psychosis as
95 determined by the MINI-KID, 3) hallucinations or delusions were not due to substance use or other
96 illness, 4) no use of antibiotics for at least 3 months prior to stool sampling, 5) no surgical procedures
97 such as gastroscopy and colonoscopy (within the last 3 months) or any major gastrointestinal surgery
98 for at least 5 years. For non-psychotic patients, the inclusion criteria were the same except that they
99 did not meet lifetime criteria for psychosis, although they could be receiving treatment for another
100 psychiatric disorder such as depression, anxiety and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD).

101 Patients with schizophrenia were evaluated using the Positive and Negative Syndrome Scale
102 (PANSS) at the Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez. Inclusion criteria were 1) patients
103 aged between 20 and 70 years, 2) no use of antibiotics for at least 3 months prior to stool sampling,
104 3) no surgical procedures such as gastroscopy and colonoscopy (in the last 3 months) or major
105 gastrointestinal surgery in at least 5 years.

106 All participants signed an informed consent and assent form, as appropriate. The research protocol
107 was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N.
108 Navarro" (CONBIOETICA 09-CEI-013-20160708) and the Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino
109 Álvarez in accordance with the Declaration of Helsinki.

110 **Fecal sample collection**

111 Stool samples were collected in a stool collection bottle at the participant's home following an
112 instruction manual with an in-house kit, kept in the fridge and delivered to the investigator between
113 24-48h. Samples were aliquoted and stored at -80°C until use.

114 **DNA Extraction**

115 DNA extraction from faeces was performed using the commercial kit QIAmp Power Fecal pro
116 (Qiagen, USA) according to the manufacturer's specifications. DNA was evaluated, for purity and
117 concentration in a NanoDrop 2000c spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific Waltham, MA,
118 US). For each sample, the absorbance index (A260/280) was measured as an indicator of protein
119 contamination and only samples between 1.8-2.0 were considered. DNA integrity was determined by
120 1% agarose gel electrophoresis. Finally, the DNA was stored at -20°C until sequencing.

121 **Amplification**

122 The bacterial region V3-V4 of the 16S rRNA gene was amplified using the 16S V3 (341F) forward
123 and V4 (805R) reverse primers and adapters from Illumina following the manufacturer's 16S
124 metagenomic sequencing library protocol. Library quality control was verified by microcapillary
125 electrophoresis in a TapeStation 4200 (Agilent, technologies), libraries were normalized and pooled to
126 10.2 nM, denatured and diluted to 10 pM. Sequencing was performed using a 2 x 250 bp
127 cartridge/MiSeq Reagent Kit V3 in a MiSeq Illumina sequencer. Next generation sequencing was
128 performed at INMEGEN at the Sequencing Unit in a MiSeq NGS sequencer (Illumina).

129 **Bioinformatic analyses**

130 Raw FASTQ files (R1 and R2) were processed and analyzed using QIIME2 (Quantitative Insights
131 Into Microbial Ecology 2) 2023.5 program (Bolyen et al., 2019). The 250 bp reads were truncated at
132 any site of quality score of 20. Dada2 was used to join the R1, R2 sequences and to filter and remove
133 chimeras from them (Callahan et al., 2016). All amplicon sequence variants (ASVs) were aligned
134 using the mafft program (Katoh et al., 2002) and used to construct a phylogeny.

135 After sample rarefaction (26500 sequences per sample), alpha diversity analysis and visualization
136 were performed using the phyloseq package (version 1.44.0) (McMurdie and Holmes, 2013) in R
137 4.3.1 (R: The R Project for Statistical Computing, n.d.). Beta diversity was estimated using Bray-
138 Curtis distance, Jaccard distance, Unweighted UniFrac distance, and Weighted UniFrac distance
139 matrices. The permutational multivariate analysis of variance (PERMANOVA) was conducted to
140 assess the variance between groups using the adonis function from the vegan package (version
141 1.44.0) (Oksanen et al., 2024), with disease status (DX) as the explanatory variable. Principal
142 coordinates analysis (PCoA) was performed on each distance matrix, and the results were visualized
143 using non-metric multidimensional scaling (NMDS) with the metaMDS function. Taxonomy was
144 assigned to ASVs using the SILVA 138 database (Bokulich et al., 2018; Robeson et al., 2020) as a
145 reference.

146 To evaluate differences in the relative abundance of taxa, we performed a Kruskal-Wallis analysis
147 using the R programming language. We then performed a Wilcoxon post hoc test to specifically
148 identify between which groups these differences exist. Only taxa that showed a p-value of less than
149 0.05 in the Kruskal-Wallis analysis were subjected to this additional test.

150 **Results**

151 **Clinical Data**

152 Statistically significant differences in age and education level were found between patients with
153 schizophrenia and non-psychotic patients and patients with early-onset psychosis. There were no
154 significant differences in gender and BMI (Table 1).

155 Sequencing data

156 A total of 7,622,765 raw sequences were identified for both forward and reverse reads in all 48
157 samples processed. After filtering and chimera removal, 2,309,798 amplicon sequence variants
158 (ASVs) were obtained, the average number of ASVs per sample was 50,935 reads (min 26,561; max
159 62,328) and considered for further bioinformatic analyses in the Software QIIME.

160 Alpha diversity

161 The characterization of bacterial abundance richness and diversity was defined by several metrics.
162 For alpha diversity, we observed significantly differences between patients with schizophrenia versus
163 non-psychotic patients and early onset psychosis given by the Observed, Chao1 and Shannon indices
164 (Figure 1). In contrast, no statistically significant differences ($p > 0.05$) were observed between non-
165 psychotic patients and early-onset psychosis (Figure 1).
166

167 Beta diversity

168 The analysis of beta diversity allows to compare bacterial abundance and richness between study
169 group i.e. to describe the dissimilarity of the bacterial communities in the different groups, it was
170 determined using the metrics, Bray Curtis, Jaccard, Weighted Frac and Unweighted Frac indexes. For
171 the Bray Curtis, Jaccard and Unweighted indices, we observed a greater homogeneity between the
172 non-psychotic patients and early-onset psychotic groups. In patients with schizophrenia the
173 homogeneity of the bacterial community was significantly different from the other two groups
174 (PERMANOVA, $p < 0.05$). In the Weighted Frac Index we did not observe significant differences
175 among the study groups (PERMANOVA, $p > 0.05$, Figure 2).

176 Composition of the gut microbiome and differences between study groups

177 All patients showed 15 different phyla. Among them, Firmicutes was the most abundant phylum in
178 all three groups, followed by Bacteroidota, Actinobacteriota, Verrucomicrobiota and Proteobacteria
179 (Figure 3). When comparing relative abundance between groups, no statistically significant
180 differences were found at the phylum level ($p > 0.05$, Kruskal-Wallis test).

181 At the genus level, a total of 270 different genera were identified, of these, 31 showed a percentage
182 greater than 1%. *Blautia*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Collinsella*,
183 *Agathobacter*, *Fusicatenibacter*, *Subdoligranulum*, *Catenibacterium* and *Akkermansia* were the
184 predominant genera with more than 3% abundance in all studied groups (Figure 4).

185 Next, we compared the relative abundance of these 31 genre between non-psychotic patients, and
186 patients diagnosed with early-onset psychosis and observed eight genres with significantly different
187 abundances. *Lachnospiraceae_UCG-001*, *Lachnospira*, *Collinsella*, *Clostridia_UCG-0014*, and
188 *Eubacterium_ruminantium_group*, showed higher abundance in early-onset psychotic patients,
189 whereas *Staphylococcus*, *Gemella*, and *Eubacterium_halli_group* showed lower abundance
190 compared to controls ($p < 0.05$, Wilcoxon test with BH correction, Figure 5).

191 Relative abundance comparisons between early-onset psychosis and schizophrenia identified 14
192 significantly different genera. *Bifidobacterium*, *Fusicatenibacter*, and *Erysipelotrichaceae_UCG-003*
193 showed a significant higher abundance in patients with early-onset psychosis (Figure 6), while
194 *Uncultured_UCG-005*, *UCG-003*, *UCG-002*, *Staphylococcus*, *NK4A214_group*, *Enterorhabdus*,

195 *Clostridia_vadinbb60_group*, *Christensenellaceae_R-7_group*, *Eubacterium_oxidoreducens_group*,
196 *Eubacterium_eligens_group*, were significantly less abundant when compared to patients with
197 schizophrenia ($p < 0.05$, Wilcoxon test with BH correction, Figure 6).

198 Finally, when comparing the relative abundance between non-psychotic patients and patients with
199 schizophrenia, 36 significantly different genera showed differential abundance. Of these, 28 genera
200 were in higher abundance in patients with schizophrenia compared to non-psychotic patients (Figure
201 7). Genera with decreased abundance in patients with schizophrenia were *Streptococcus*, *Dorea*,
202 *Blautia*, *Eubacterium_halli_group*, *Gemella*, and *Actinomyces* ($p < 0.05$, Wilcoxon test with BH
203 correction, Figure 7).

204 Discussion

205 The gut microbiome through the gut-brain axis has demonstrated that gut bacteria and their
206 metabolites can influence the brain and mental health. Several studies have demonstrated the
207 association of the gut microbiota and depression, anorexia, schizophrenia (Akhondzadeh, 2019;
208 Vasileva et al., 2024)

209 Here, we found that patients with schizophrenia showed a significantly higher alpha diversity
210 compared to non-psychotic patients and patients with early-onset psychosis by the major microbial
211 diversity indices, Observed, Chao1, and Shannon (Figure 1). It is possible that this higher diversity is
212 at least partly due to the age differences between the groups, as the patients with schizophrenia were
213 adults, whereas the other two groups were adolescents, with a mean difference in age of 22 years.
214 There are a couple of possible explanations for this higher diversity. On the one hand, microbial
215 distributions can be age-specific or we can identify microbial signatures associated with aging, just as
216 species diversity increases with age, which could correlate with what was observed in this study
217 (Kim et al., 2018; Wang et al., 2024a). On the other hand, is that since patients with schizophrenia
218 were taking antipsychotics at the time of stool collection drug treatment affects bacterial abundance
219 as recently reported by Stiernborg et al., 2024 showing, an increase in alpha diversity in patients with
220 schizophrenia taking antipsychotics (Xu et al., 2022; Stiernborg et al., 2024). No differences were
221 observed between patients with early-onset psychosis and those without psychosis.

222 Regarding beta diversity, we found statistically significant differences between the three study
223 groups suggesting that while diagnosis may explain part of the gut bacteria variability, other factors
224 such as age or the use of antipsychotics may also contribute to this variability.

225 When comparing the relative abundance of genera between patients with early-onset psychosis and
226 non-psychotic patients, we found significant differences in 8 genera. Bacterial abundance was higher
227 for *Lachnospiraceae_UCG-001*, *Lachnospira*, *Collinsella*, *Clostridia_UCG-0014*, and the
228 *Eubacterium_ruminantium_group* in patients with early-onset psychosis (Figure 5). The increase in
229 *Collinsella* genus is consistent with the study conducted by Shen et al., reporting a significant higher
230 abundance of *Collinsella* in patients with schizophrenia (Shen et al., 2018). In addition, *Collinsella*
231 has been linked to the production of proinflammatory cytokines such as IL-17A, and the reduction of
232 the tight junction protein expression in enterocytes, thus favoring intestinal permeability (Chen et al.,
233 2016). As for *Lachnospiraceae_UCG-001*, this genus is related to the production of acetic acid a
234 short chain fatty acid (SCFA), recently reported to play an important role in cognitive dysfunction in
235 patients with schizophrenia (Guo and Li, 2019; Li et al., 2022). The genus *Lachnospira* has also been
236 identified as a producer of other SCFA such as butyrate, capable of crossing the blood-brain barrier
237 attributed with multiple health benefits including the maintenance of mental health (Yasuno et al.,

238 2024). In this study, we observed an increased abundance of *Lachnospira* in patients with early-onset
239 psychosis which could be beneficial since increased butyrate in blood has been associated with the
240 reduction of positive and negative symptoms in schizophrenia (Li et al., 2021).

241 On the other hand, the abundance of *Staphylococcus*, *Gemella* and *Eubacterium_halli_group* were
242 lower in patients with early-onset psychosis compared to non-psychotic patients. It is worth
243 mentioning that *Eubacterium_halli_group* is an important species for metabolic balance, as it also
244 contributes to the formation SCFA (Engels et al., 2016).

245 When comparing the relative abundance of genera in patients with schizophrenia versus those with
246 early-onset psychosis, 14 different genera were identified. Patients with early-onset psychosis
247 showed a higher abundance of *Bifidobacterium*, *Fusicatenibacter*, and *Erysipelotrichaceae_UCG-*
248 *003* (Figure 6). *Bifidobacterium* is a genus of bacteria that has been observed to be more abundant in
249 children than in adults (Hollister et al., 2015; Chamtouri et al., 2023). The difference found in this
250 study could be explained by age differences the early-onset psychosis group mean age is 14.84, while
251 patients with schizophrenia mean age is 36.57.

252 *Erysipelotrichaceae_UCG-003*, has been linked to colorectal cancer and TNF- α -induced
253 gastrointestinal inflammation, irritable bowel syndrome (IBS) and Crohn's disease (Chen et al., 2012;
254 Schaubek et al., 2016). It is known that patients with schizophrenia experience disruptions in the
255 intestinal barrier, and consequently an increase of neuroinflammation, systemic stress, and
256 heightened risk of developing IBS at a young age (Sung et al., 2022). The higher abundance of this
257 bacteria in the early-onset psychosis group may indicate a process of alteration in the intestinal
258 barrier which may prompt to biochemical and physiological mechanisms that may lead to the
259 development of schizophrenia.

260 In the comparison of bacterial abundance between non psychotic-patients vs. patients with
261 schizophrenia, *Dorea* showed a significant decrease in SZ, a genus associated with short-chain fatty
262 acid production and anti-inflammatory signatures (Wang et al., 2024a). Since schizophrenia has been
263 linked to generalized inflammation, the decrease in these bacteria is consistent with the profile of the
264 disease (Ahmed et al., 2024).

265 *Blautia* showed a significant lower abundance in SZ, *Blautia* species have been associated with the
266 production of the neurotransmitter GABA and the neuroactive molecule butyrate, which being
267 negatively associated with vitamin B6 production, psychomotor impairments, cognitive and mood
268 disorders in schizophrenia (Wang et al., 2024a). We hypothesize that this decrease may indicate a
269 possible dysfunction in butyrate production in schizophrenia which may be compensated by
270 *Lachnospira*, for which we observed a higher abundance. Overall this could be suggesting a dynamic
271 and adaptive abundance of the gut microbiota in response to fluctuating SCFA producers, in this case
272 a lower abundance of the genre *Blautia*.

273 Variations on *Streptococcus* gut abundance has been reported previously showing confirming a
274 higher abundance in patients with schizophrenia (Ma et al., 2020; Ling et al., 2023). However, here,
275 we found the opposite i.e., a decrease in *Streptococcus* abundance in patients with schizophrenia
276 compared to non-psychotic patients. This may be due to the fact that the non-psychotic patients in
277 this study were adolescents who do not have symptoms of early-onset psychosis but do have
278 depression, anxiety, and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). These findings are
279 consistent with another study showing a decrease in *Streptococcus* in patients with depression (Yu et
280 al., 2023).

281 *Gemella* and *Eubacterium_halli* were found to show a lower abundance in early onset psychosis and
282 schizophrenia compared to non-psychotic patients. While *Clostridia_UCG-014*, *Lachnospira*,
283 *Lachnospiraceae_UCG-001* and *Eubacterium_ruminantium_group* were higher in early onset
284 psychosis and schizophrenia compared with non-psychotic patients. It has been observed that these
285 bacteria play a role in other diseases, such as irritable bowel syndrome, by producing SCFAs with
286 anti-inflammatory properties (Yang et al., 2021; Li et al., 2024a; Wang et al., 2024b). Therefore, it is
287 important to study how they interact and whether they form a network in these patients that helps to
288 balance the inflammatory effects associated with the disease.

289 The differential abundance of these bacteria contributes to the characterization of the gut microbiota
290 in patients with psychosis. This characterization may potentially aid in the identification of beneficial
291 bacterial to propose future dietary interventions. Nevertheless, it is important to highlight that there
292 are several other factors including, diet, type of birth, the host genome, and the environment with a
293 relevant impact on the disease and on the gut microbiota (Hollister et al., 2015; Sánchez-Quinto et
294 al., 2020). For example, studies comparing the non-Western diet with the Western diet have found
295 that the richness of fatty acid producing bacteria is higher in individuals with the former diet, because
296 in part this diet could help prevent the establishment of some pathogenic bacteria (De Filippo et al.,
297 2010).

298 The relationship between the diet and the composition of the gut microbiota is particularly relevant in
299 Mexico, where the diet of children living in Mexico City is a Western diet characterized by a high
300 intake of animal protein, refined vegetable oils, grains, and sugars (soft drinks, snacks, cookies, etc.),
301 and a low intake of vegetables and fibre (Sánchez-Quinto et al., 2020). The study design did not
302 allow to collect dietary information thus, limiting our ability seek potential associations between, the
303 gut microbiome early-onset psychosis, schizophrenia, and the diet. Future studies considering dietary
304 and environmental factors are warranted to gain a broader understanding of the underlying
305 associations of diet, the gut microbiota and early-onset psychosis and schizophrenia.

306

307 **Conclusion**

308 Significant differences in alpha and beta diversity were observed between patients with early-onset
309 psychosis and those with schizophrenia. Bacteria such as *Gemella* and *Eubacterium_halli* showed a
310 significant lower abundance in both groups, while *Clostridia_UCG-014*, *Lachnospira*,
311 *Lachnospiraceae_UCG-001* and *Eubacterium_ruminantium_group* showed a significant higher
312 abundance, highlighting the need to investigate related metabolites and their role in disease
313 development and treatment response. These findings emphasize the importance of considering the gut
314 microbiota as a relevant factor in the characterization of early-onset psychosis and schizophrenia.
315 Future research should explore interactions between these bacteria and the host genetics and
316 epigenetic factors. Additionally, continuous collection of dietary data is crucial for understanding its
317 influence on the microbiota and mental health, aiming to develop more effective therapeutic
318 interventions.

319 **Conflict of Interest**

320 *The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial*
321 *relationships that could be construed as a potential conflict of interest.*

322 **Author Contributions**

323 LNM: Writing- original draft, Conceptualization, Data curation, Methodology, Formal Analysis,
324 Software, Investigation; HN: Funding acquisition, Project administration, Writing- review & editing;
325 NL: Project administration, Resources; CGJ: Resources; FSH: Resources; VGC: Writing- review &
326 editing; HC: Resources; ES: Resources; DCG: Resources; AGM: Project administration, Supervision,
327 Validation, Writing- review & editing.

328 **Funding**

329 This work was supported by Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN)

330 **Acknowledgments**

331 This paper is part of the necessary requirements to obtain a Master's degree in Biological Sciences
332 from LNM in the Posgrado en Ciencias Biológicas at UNAM. Additionally, we thank the Consejo
333 Nacional de Humanidades Ciencias y Tecnología (CONAHCYT) for funding and for the support
334 provided through a graduate scholarship to LNM (CVU 1174784).

335 The authors would like to thank the Mexico City EPIMex Study team (www.epimex.net).

336 **References**

- 337 Adak, A., and Khan, M. R. (2019). An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell. Mol.*
338 *Life Sci.* 76, 473–493. doi: 10.1007/s00018-018-2943-4
- 339 Ahmed, G. K., Ramadan, H. K.-A., Elbeh, K., and Haridy, N. A. (2024). The role of infections and
340 inflammation in schizophrenia: review of the evidence. *Middle East Current Psychiatry* 31, 9.
341 doi: 10.1186/s43045-024-00397-7
- 342 Akhondzadeh, S. (2019). Microbiome and Schizophrenia. *Avicenna J Med Biotechnol* 11, 269.
- 343 American Psychiatric Association, and American Psychiatric Association eds. (2013). *Diagnostic and*
344 *statistical manual of mental disorders: DSM-5.*, 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric
345 Association.
- 346 Bokulich, N. A., Kaehler, B. D., Rideout, J. R., Dillon, M., Bolyen, E., Knight, R., et al. (2018).
347 Optimizing taxonomic classification of marker-gene amplicon sequences with QIIME 2's q2-
348 feature-classifier plugin. *Microbiome* 6, 90. doi: 10.1186/s40168-018-0470-z
- 349 Bolyen, E., Rideout, J. R., Dillon, M. R., Bokulich, N. A., Abnet, C. C., Al-Ghalith, G. A., et al.
350 (2019). Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using
351 QIIME 2. *Nat Biotechnol* 37, 852–857. doi: 10.1038/s41587-019-0209-9
- 352 Callahan, B. J., McMurdie, P. J., Rosen, M. J., Han, A. W., Johnson, A. J. A., and Holmes, S. P.
353 (2016). DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data. *Nat Methods*
354 13, 581–583. doi: 10.1038/nmeth.3869

- 355 Chamtouri, M., Gaddour, N., Merghni, A., Mastouri, M., Arboleya, S., and de Los Reyes-Gavilán, C.
356 G. (2023). Age and severity-dependent gut microbiota alterations in Tunisian children with
357 autism spectrum disorder. *Sci Rep* 13, 18218. doi: 10.1038/s41598-023-45534-0
- 358 Chan, M. K., Cooper, J. D., and Bahn, S. (2015). Commercialisation of Biomarker Tests for Mental
359 Illnesses: Advances and Obstacles. *Trends Biotechnol* 33, 712–723. doi:
360 10.1016/j.tibtech.2015.09.010
- 361 Chen, J., Wright, K., Davis, J. M., Jeraldo, P., Marietta, E. V., Murray, J., et al. (2016). An expansion
362 of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis. *Genome Medicine* 8, 43.
363 doi: 10.1186/s13073-016-0299-7
- 364 Chen, W., Liu, F., Ling, Z., Tong, X., and Xiang, C. (2012). Human intestinal lumen and mucosa-
365 associated microbiota in patients with colorectal cancer. *PLoS One* 7, e39743. doi:
366 10.1371/journal.pone.0039743
- 367 Costea, P. I., Hildebrand, F., Arumugam, M., Bäckhed, F., Blaser, M. J., Bushman, F. D., et al.
368 (2018). Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. *Nat Microbiol*
369 3, 8–16. doi: 10.1038/s41564-017-0072-8
- 370 Damiani, F., Cornuti, S., and Tognini, P. (2023). The gut-brain connection: Exploring the influence
371 of the gut microbiota on neuroplasticity and neurodevelopmental disorders.
372 *Neuropharmacology* 231, 109491. doi: 10.1016/j.neuropharm.2023.109491
- 373 De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poullet, J. B., Massart, S., et al. (2010).
374 Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from
375 Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 14691–14696. doi:
376 10.1073/pnas.1005963107
- 377 Delphin, N., Aust, C., Griffiths, L., and Fernandez, F. (2024). Epigenetic Regulation in
378 Schizophrenia: Focus on Methylation and Histone Modifications in Human Studies. *Genes* 15,
379 272. doi: 10.3390/genes15030272
- 380 Engels, C., Ruscheweyh, H.-J., Beerenwinkel, N., Lacroix, C., and Schwab, C. (2016). The Common
381 Gut Microbe *Eubacterium hallii* also Contributes to Intestinal Propionate Formation. *Front*
382 *Microbiol* 7, 713. doi: 10.3389/fmicb.2016.00713
- 383 Guo, M., and Li, Z. (2019). Polysaccharides isolated from *Nostoc commune* Vaucher inhibit colitis-
384 associated colon tumorigenesis in mice and modulate gut microbiota. *Food Funct.* 10, 6873–
385 6881. doi: 10.1039/C9FO00296K
- 386 Hollister, E. B., Riehle, K., Luna, R. A., Weidler, E. M., Rubio-Gonzales, M., Mistretta, T.-A., et al.
387 (2015). Structure and function of the healthy pre-adolescent pediatric gut microbiome.
388 *Microbiome* 3, 36. doi: 10.1186/s40168-015-0101-x
- 389 Katoh, K., Misawa, K., Kuma, K., and Miyata, T. (2002). MAFFT: a novel method for rapid multiple
390 sequence alignment based on fast Fourier transform. *Nucleic Acids Res* 30, 3059–3066. doi:
391 10.1093/nar/gkf436

- 392 Kim, J.-W., Lee, J. S., Kim, J. H., Jeong, J.-W., Lee, D. H., and Nam, S. (2018). Comparison of
393 Microbiota Variation in Korean Healthy Adolescents with Adults Suggests Notable Maturity
394 Differences. *OMICS : a Journal of Integrative Biology* 22, 770. doi: 10.1089/omi.2018.0146
- 395 Li, M., Li, N., Dong, Y., Zhang, H., Bai, Z., Zhang, R., et al. (2024a). Soil intake modifies the gut
396 microbiota and alleviates Th2-type immune response in an ovalbumin-induced asthma mouse
397 model. *World Allergy Organ J* 17, 100897. doi: 10.1016/j.waojou.2024.100897
- 398 Li, X., Fan, X., Yuan, X., Pang, L., Hu, S., Wang, Y., et al. (2021). The Role of Butyric Acid in
399 Treatment Response in Drug-Naïve First Episode Schizophrenia. *Front Psychiatry* 12, 724664.
400 doi: 10.3389/fpsyt.2021.724664
- 401 Li, X., Yuan, X., Pang, L., Zhang, S., Li, Y., Huang, X., et al. (2022). The effect of serum lipids and
402 short-chain fatty acids on cognitive functioning in drug-naïve, first episode schizophrenia
403 patients. *Psychiatry Research* 313, 114582. doi: 10.1016/j.psychres.2022.114582
- 404 Li, Z., Tao, X., Wang, D., Pu, J., Liu, Y., Gui, S., et al. (2024b). Alterations of the gut microbiota in
405 patients with schizophrenia. *Front Psychiatry* 15, 1366311. doi: 10.3389/fpsyt.2024.1366311
- 406 Ling, Z., Cheng, Y., Liu, X., Yan, X., Wu, L., Shao, L., et al. (2023). Altered oral microbiota and
407 immune dysfunction in Chinese elderly patients with schizophrenia: a cross-sectional study.
408 *Transl Psychiatry* 13, 383. doi: 10.1038/s41398-023-02682-1
- 409 Long, J., Huang, G., Liang, W., Liang, B., Chen, Q., Xie, J., et al. (2014). The prevalence of
410 schizophrenia in mainland China: evidence from epidemiological surveys. *Acta Psychiatrica*
411 *Scandinavica* 130, 244–256. doi: 10.1111/acps.12296
- 412 Ma, X., Asif, H., Dai, L., He, Y., Zheng, W., Wang, D., et al. (2020). Alteration of the gut
413 microbiome in first-episode drug-naïve and chronic medicated schizophrenia correlate with
414 regional brain volumes. *Journal of Psychiatric Research* 123, 136–144. doi:
415 10.1016/j.jpsychires.2020.02.005
- 416 McClellan, J. (2018). Psychosis in Children and Adolescents. *Journal of the American Academy of*
417 *Child & Adolescent Psychiatry* 57, 308–312. doi: 10.1016/j.jaac.2018.01.021
- 418 McMurdie, P. J., and Holmes, S. (2013). phyloseq: an R package for reproducible interactive analysis
419 and graphics of microbiome census data. *PLoS One* 8, e61217. doi:
420 10.1371/journal.pone.0061217
- 421 Nuncio-Mora, L., Lanzagorta, N., Nicolini, H., Sarmiento, E., Ortiz, G., Sosa, F., et al. (2023). The
422 Role of the Microbiome in First Episode of Psychosis. *Biomedicines* 11, 1770. doi:
423 10.3390/biomedicines11061770
- 424 Oksanen, J., Simpson, G. L., Blanchet, F. G., Kindt, R., Legendre, P., Minchin, P. R., et al. (2024).
425 vegan: Community Ecology Package. Available at: [https://cran.r-](https://cran.r-project.org/web/packages/vegan/index.html)
426 [project.org/web/packages/vegan/index.html](https://cran.r-project.org/web/packages/vegan/index.html) (Accessed June 6, 2024).
- 427 R: The R Project for Statistical Computing (n.d.). Available at: <https://www.r-project.org/> (Accessed
428 June 6, 2024).

- 429 Robeson, M., O'Rourke, D., Kaehler, B., Ziemski, M., Dillon, M., Foster, J., et al. (2020).
430 RESCRIPT: Reproducible sequence taxonomy reference database management for the masses.
431 doi: 10.1101/2020.10.05.326504
- 432 Sánchez-Quinto, A., Cerqueda-García, D., Falcón, L. I., Gaona, O., Martínez-Correa, S., Nieto, J., et
433 al. (2020). Gut Microbiome in Children from Indigenous and Urban Communities in México:
434 Different Subsistence Models, Different Microbiomes. *Microorganisms* 8, 1592. doi:
435 10.3390/microorganisms8101592
- 436 Schaubeck, M., Clavel, T., Calasan, J., Lagkouvardos, I., Haange, S. B., Jehmlich, N., et al. (2016).
437 Dysbiotic gut microbiota causes transmissible Crohn's disease-like ileitis independent of
438 failure in antimicrobial defence. *Gut* 65, 225–237. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309333
- 439 Shen, Y., Xu, J., Li, Z., Huang, Y., Yuan, Y., Wang, J., et al. (2018). Analysis of gut microbiota
440 diversity and auxiliary diagnosis as a biomarker in patients with schizophrenia: A cross-
441 sectional study. *Schizophrenia Research* 197, 470–477. doi: 10.1016/j.schres.2018.01.002
- 442 Singh, J., Vanlallawmzuali, Singh, A., Biswal, S., Zomuansangi, R., Lalbiaktluangi, C., et al. (2024).
443 Microbiota-brain axis: Exploring the role of gut microbiota in psychiatric disorders - A
444 comprehensive review. *Asian Journal of Psychiatry* 97, 104068. doi:
445 10.1016/j.ajp.2024.104068
- 446 Stiernborg, M., Prast-Nielsen, S., Melas, P. A., Skott, M., Millischer, V., Boulund, F., et al. (2024).
447 Differences in the gut microbiome of young adults with schizophrenia spectrum disorder: using
448 machine learning to distinguish cases from controls. *Brain, Behavior, and Immunity* 117, 298–
449 309. doi: 10.1016/j.bbi.2024.01.218
- 450 Sung, K., Zhang, B., Wang, H. E., Bai, Y., Tsai, S., Su, T., et al. (2022). Schizophrenia and risk of
451 new-onset inflammatory bowel disease: a nationwide longitudinal study: *Alimentary*
452 *Pharmacology & Therapeutics*. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 55, 1192–1201. doi:
453 10.1111/apt.16856
- 454 Vasileva, S. S., Yang, Y., Baker, A., Siskind, D., Gratten, J., and Eyles, D. (2024). Associations of
455 the Gut Microbiome With Treatment Resistance in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 81, 292–
456 302. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2023.5371
- 457 Wang, H., Chen, Y., Feng, L., Lu, S., Zhu, J., Zhao, J., et al. (2024a). A gut aging clock using
458 microbiome multi-view profiles is associated with health and frail risk. *Gut Microbes* 16,
459 2297852. doi: 10.1080/19490976.2023.2297852
- 460 Wang, Z., Han, S., Xiao, Y., Zhang, Y., Ge, Y., Liu, X., et al. (2024b). Genetically supported
461 causality between gut microbiota and frailty: a two-sample Mendelian randomization study.
462 *Front Microbiol* 15, 1324209. doi: 10.3389/fmicb.2024.1324209
- 463 World Health Organization (1992). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders :
464 clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Organization. Available at:
465 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37958> (Accessed March 8, 2023).

466 Xu, Y., Shao, M., Fang, X., Tang, W., Zhou, C., Hu, X., et al. (2022). Antipsychotic-induced
 467 gastrointestinal hypomotility and the alteration in gut microbiota in patients with schizophrenia.
 468 *Brain Behav Immun* 99, 119–129. doi: 10.1016/j.bbi.2021.09.014

469 Yang, C., Du, Y., Ren, D., Yang, X., and Zhao, Y. (2021). Gut microbiota-dependent catabolites of
 470 tryptophan play a predominant role in the protective effects of turmeric polysaccharides against
 471 DSS-induced ulcerative colitis. *Food Funct.* 12, 9793–9807. doi: 10.1039/D1FO01468D

472 Yasuno, T., Takahashi, K., Tada, K., Hiyamuta, H., Watanabe, M., Ito, K., et al. (2024). Dysbiosis of
 473 Gut Microbiota in Patients with Chronic Kidney Disease. *Intern Med* 63, 347–352. doi:
 474 10.2169/internalmedicine.1602-23

475 Yu, S., Wang, L., Jing, X., Wang, Y., and An, C. (2023). Features of gut microbiota and short-chain
 476 fatty acids in patients with first-episode depression and their relationship with the clinical
 477 symptoms. *Front Psychol* 14, 1088268. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1088268

478 Zimmermann, M., Zimmermann-Kogadeeva, M., Wegmann, R., and Goodman, A. L. (2019).
 479 Separating host and microbiome contributions to drug pharmacokinetics and toxicity. *Science*
 480 363, eaat9931. doi: 10.1126/science.aat9931

481 Zwicker, A., Denovan-Wright, E. M., and Uher, R. (2018). Gene–environment interplay in the
 482 etiology of psychosis. *Psychol. Med.* 48, 1925–1936. doi: 10.1017/S003329171700383X

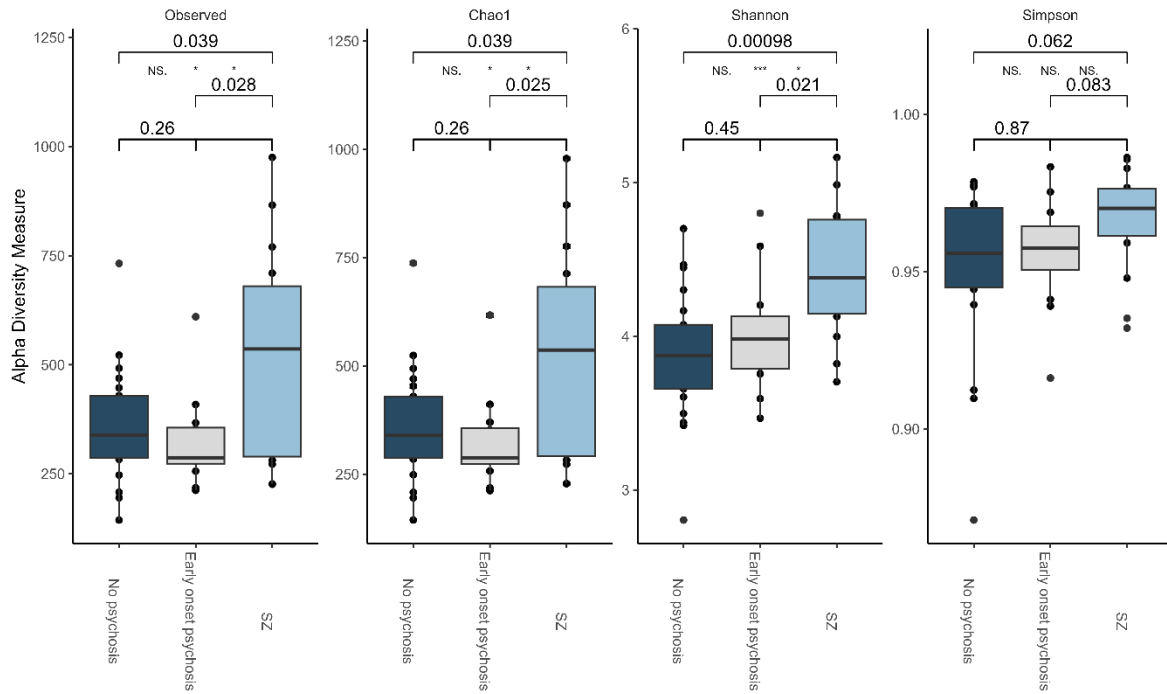
483

484 Table 1. Clinical characteristics of non-psychosis subjects, patients with early-onset psychosis, and
 485 patients with schizophrenia. Values are presented as mean ± SD or ratio.

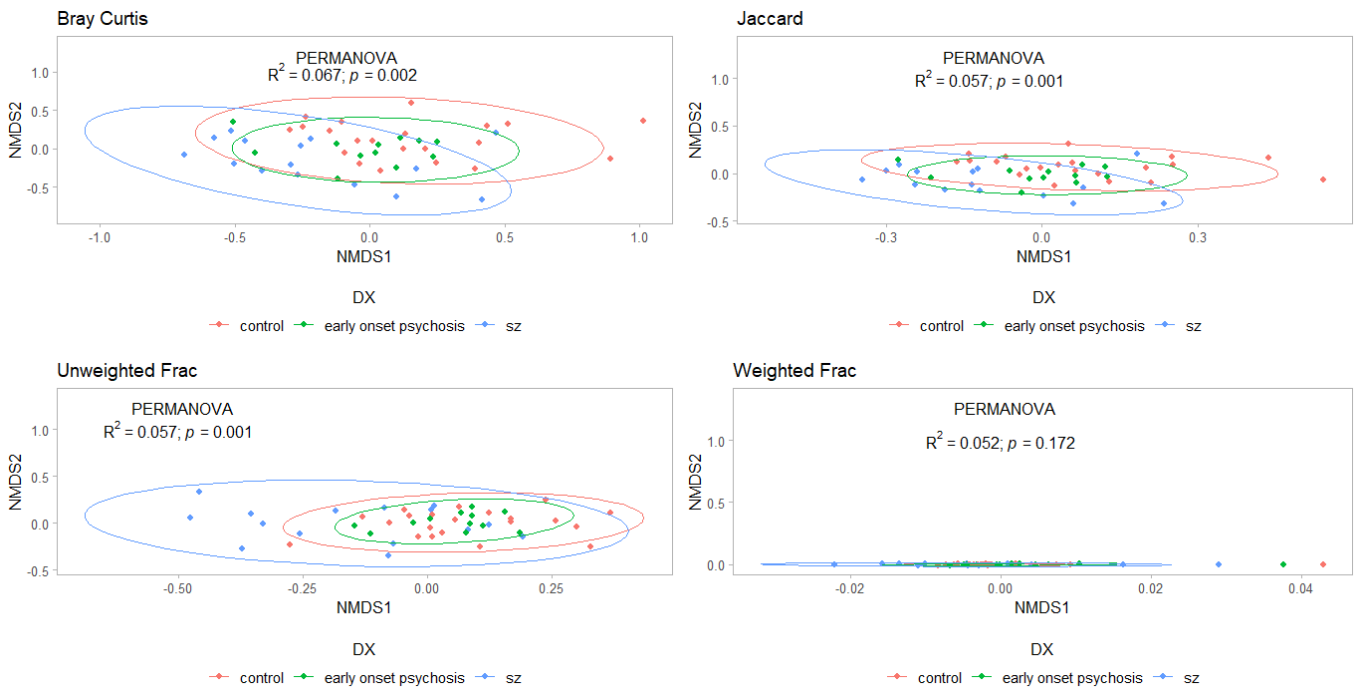
	Non- psychosis (n=21)	Early-onset psychosis (n=12)	Schizophrenia (n=15)	p.value
Age ± sd	14.05 ± 2.83	14.84 ± 1.95	36.57 ± 9.22	2x10 ⁻⁸
Sex ratio (F/M)	8/12	7/6	4/10	0.68
BMI (kg/m² ± sd)	24.85 ± 4.84	24.27 ± 4.45	28.33 ± 6.80	0.32
Years of education (years ± sd)	8.0 ± 2.82	8.66 ± 2.3	11.28 ± 2.46	6x10 ⁻³

486

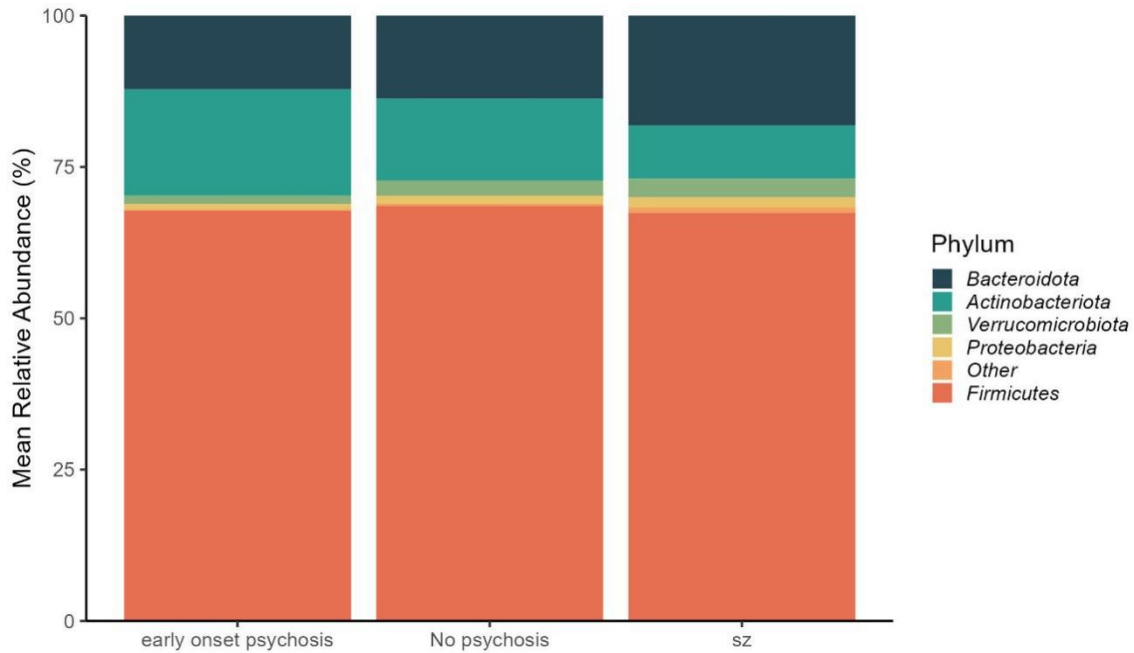
487



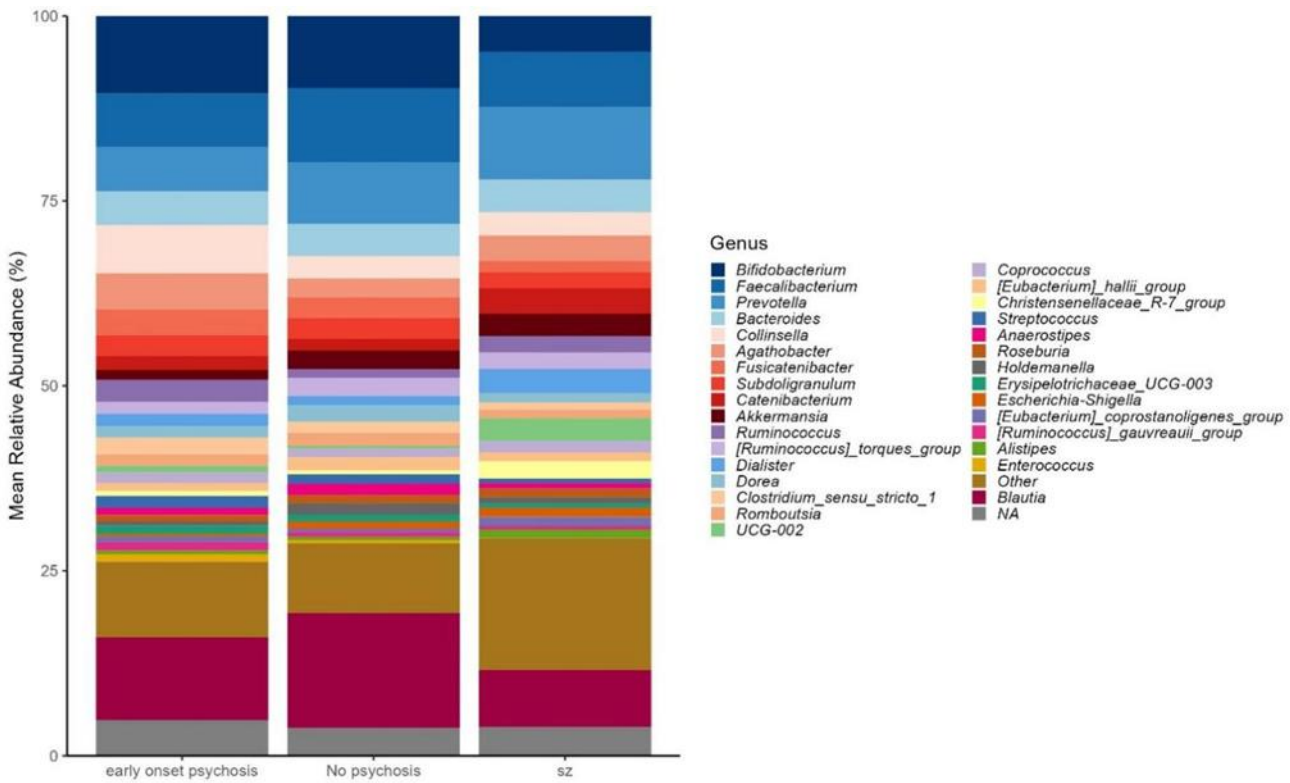
498 Figure 1. Observed, Chao1, Shannon, and Simpson alpha diversity indices used to assess fecal
 499 microbiota richness in the non-psychotic, early-onset psychosis, and schizophrenia groups.



501 Figure 2. Beta diversity indices, Bray Curtis, Jaccard, Weighted Frac and Unweighted Frac assessing
 502 the homogeneity of the bacterial communities of the non-psychosis, early-onset psychosis and
 503 schizophrenia groups.



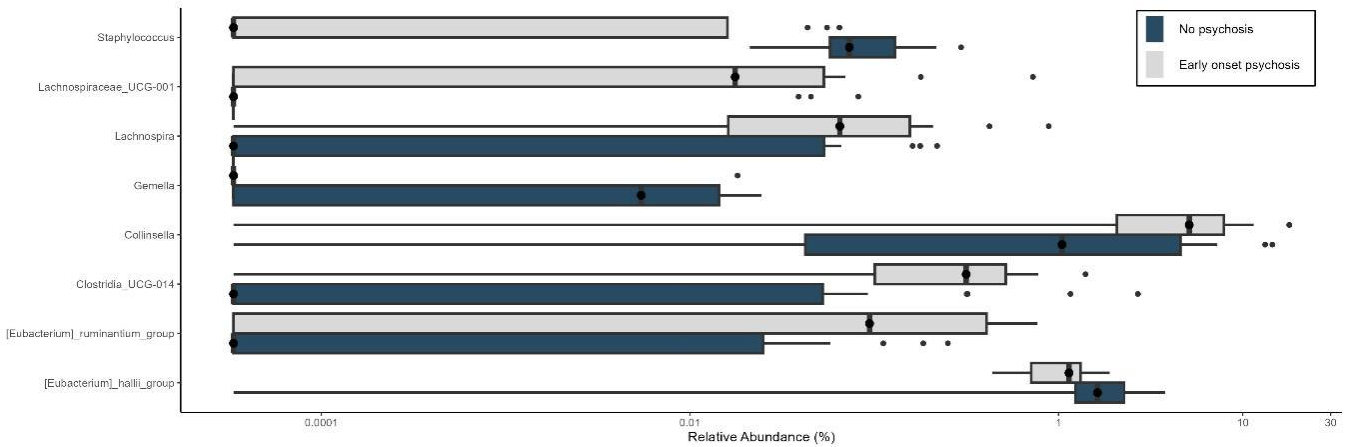
515 Figure 3. Mean relative abundance of phyla distributed by non-psychosis, early-onset psychosis, and
 516 schizophrenia. The group “Other” refers to the phyla with a mean relative abundance <1%.



517

518 Figure 4. Mean relative genre abundance classified in non-psychosis, early-onset psychosis and
 519 schizophrenia group (sz). The group “Other group” refers to the genre with a mean relative
 520 abundance <1% and the NA are the unassigned genre.

521



528

529

530

531

Figure 5. Differential relative abundance between non-psychotic patients and those with early-onset psychosis. The relative abundance is in log10. The boxes represent the mean and interquartile range between the first and third quartiles, the whiskers the highest and lowest values, and the dots the outliers ($p < 0.05$, Wilcoxon test with BH correction).

532

533

534

535

536

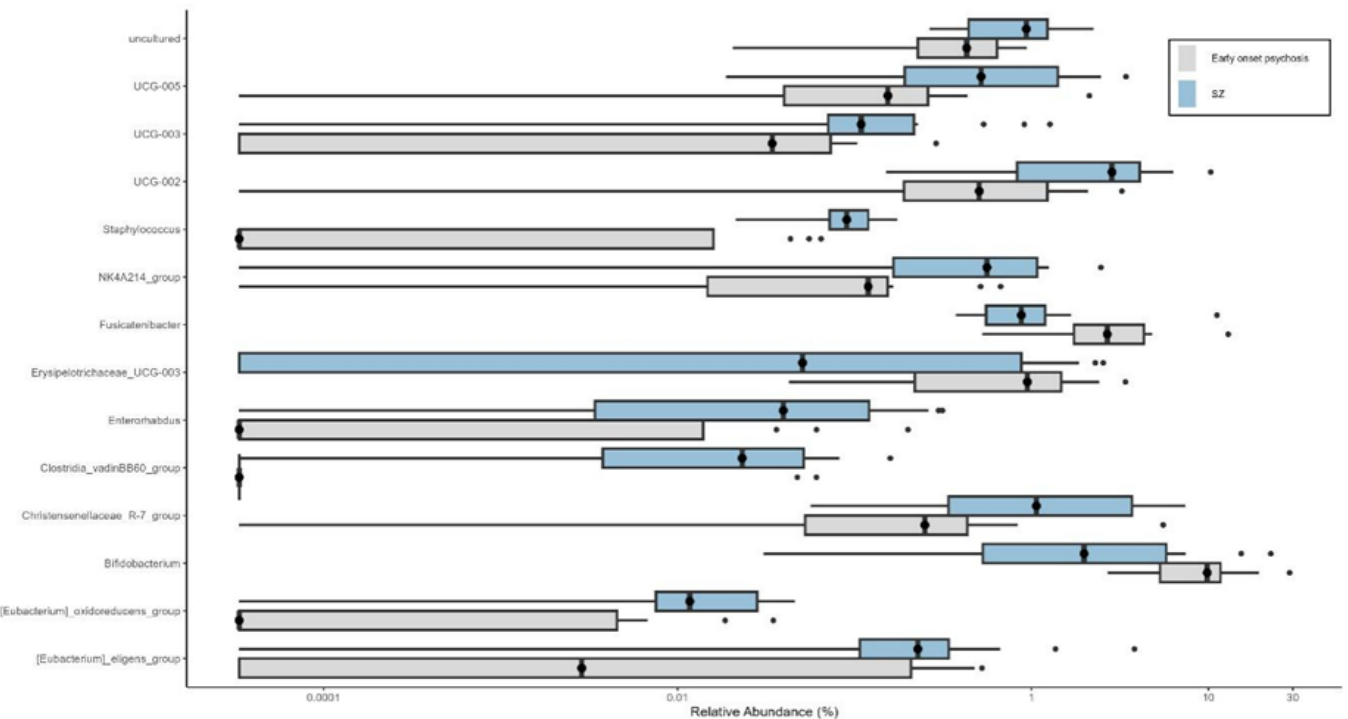
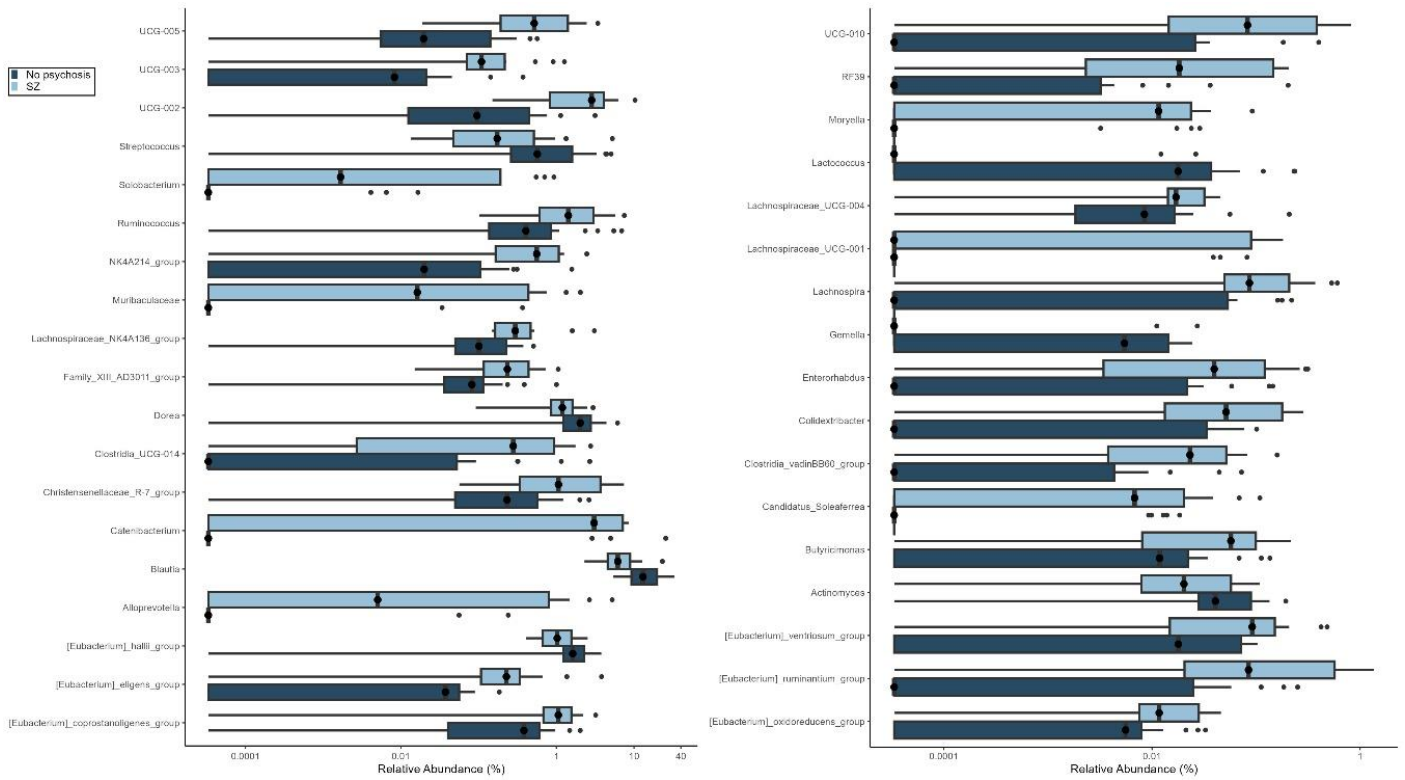


Figure 6. Relative abundance in log10 of significantly different genera in patients with early-onset psychosis and schizophrenia. The boxes represent the mean and interquartile range between the first and third quartiles, the whiskers the highest and lowest values, and the dots the outliers ($p < 0.05$, Wilcoxon test with BH correction).



538 Figure 7. Relative abundance in log₁₀ of genera significantly different between non-psychotic
 539 patients and patients with schizophrenia. The boxes represent the mean and interquartile range
 540 between the first and third quartiles, the whiskers the highest and lowest values, and the dots the
 541 outliers (p < 0.05, Wilcoxon test with BH correction).

Discusión general

Existen evidencias que sugieren que la microbiota intestinal, a través del eje-intestino-microbiota-cerebro, ejerce una influencia notable sobre la salud mental. Las bacterias intestinales y sus metabolitos no solo contribuyen a la digestión y la inmunidad, sino que también pueden afectar el estado de ánimo y el comportamiento. Varias investigaciones han establecido una asociación entre la microbiota intestinal y trastornos mentales como la depresión, la anorexia y la esquizofrenia (Akhondzadeh, 2019; Vasileva et al., 2024), sugiriendo que el equilibrio de las bacterias intestinales podría desempeñar un papel crucial en el mantenimiento de la salud mental.

En este estudio evaluamos la diversidad alfa para conocer la riqueza de la microbiota en el grupo de pacientes no psicóticos, en el grupo de pacientes con psicosis de inicio temprano y en el grupo de pacientes con esquizofrenia. Para ello utilizamos 4 índices diferentes: el índice Observado que cuantifica la presencia/ausencia de las bacterias diferentes que hay en la muestra; el índice de Chao1 que considera las bacterias que se observaron y las que se encuentran en baja representación para hacer una estimación de la riqueza total (Chao, 1984); el índice de Shannon que considera bacterias presentes y sus abundancias relativas (Chao and Shen, 2003); el índice de Simpson que toma en cuenta la filogenia de las bacterias y su abundancia relativa (Simpson, 1949).

De acuerdo con los índices Observado, Chao1 y Shannon, identificamos que los pacientes con esquizofrenia mostraron una diversidad alfa significativamente mayor en comparación con los pacientes no psicóticos y los pacientes con psicosis de inicio temprano (Figura 1). Se plantea que este incremento en la diversidad alfa se deba, al menos en parte, a las diferencias de edad entre los grupos, ya que los pacientes con esquizofrenia eran adultos, mientras que los otros dos grupos eran adolescentes, con una diferencia media de edad de 22 años. Algunos estudios han reportado que existen distribuciones microbianas que pueden ser específicas de la edad, así como también se pueden identificar firmas microbianas asociadas con el envejecimiento, lo que podría correlacionarse con lo observado en este estudio (Kim et al., 2018; Wang et al., 2024a).

Por otro lado, es importante considerar que los pacientes con esquizofrenia estaban tomando antipsicóticos en el momento de la recolección de muestras fecales, lo que podría influir en la abundancia bacteriana. Un estudio reciente de Stiernborg et al., 2024. reportó un aumento en la diversidad alfa en pacientes con esquizofrenia que toman antipsicóticos (Xu et al., 2022; Stiernborg et al., 2024). No se observaron diferencias entre pacientes con psicosis de inicio temprano y aquellos sin psicosis.

Posteriormente se evaluó el índice de beta diversidad para saber si la riqueza de las especies era diferente entre los grupos estudiados, para ello se evaluaron también 4 índices: el índice Bray Curtis que mide la diferencia en las abundancias de cada especie presente en las diferentes comunidades (Bray and Curtis, 1957); el índice de Jaccard que mide que tan similares son las comunidades con base en la presencia/ausencia de las bacterias sin considerar sus abundancias (Real and Vargas, 1996); el índice de Unweighted Frac que considera la filogenia de las bacterias y la presencia/ausencia de ellas en las comunidades (Chen et al., 2012a); el índice Weighted Frac que considera la filogenia de las bacterias

así como presencia/ausencia y las abundancias de las bacterias en las diferentes comunidades (Chen et al., 2012a).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de estudio en los índices Bray Curtis, Jaccard y Unweighted Frac (PERMANOVA, $p < 0.05$) (Figura 2) lo que sugiere que, si bien el diagnóstico puede explicar parte de la variabilidad de la homogeneidad de las bacterias intestinales entre las comunidades, otros factores como la edad o el uso de antipsicóticos también pueden contribuir a esta variabilidad.

Una vez obtenidos los índices de disimilitud de la diversidad beta, se realizó la caracterización taxonómica de los pacientes no psicóticos, pacientes con psicosis de inicio temprano y pacientes con esquizofrenia para ver cuáles eran las bacterias que diferían entre los grupos. Se obtuvieron un total de 16 phylum, de los cuales los más abundantes fueron Firmicutes, Bacteroidota, Actinobacteriota, Protobacteriota y Verrucromicobiota (Figura 3). No hubo diferencias significativas entre los grupos a nivel phylum (Kruskal Wallis, $p > 0.005$)

También se caracterizaron los géneros, encontrando un total de 270. Al comparar la abundancia relativa entre los pacientes con psicosis de inicio temprano y los pacientes no psicóticos, se identificaron diferencias significativas en 8 géneros. La abundancia bacteriana fue mayor para los géneros *Lachnospiraceae_UCG-001*, *Lachnospira*, *Collinsella*, *Clostridia_UCG-0014* y el grupo *Eubacterium_ruminantium* en pacientes con psicosis de inicio temprano (Figura 5). El aumento en el género *Collinsella* es consistente con el estudio realizado por Shen et al., 2018 que informó una abundancia significativamente mayor de *Collinsella* en pacientes con esquizofrenia (Shen et al., 2018). Además, *Collinsella* se ha relacionado con la producción de citocinas proinflamatorias como la IL-17A, y la reducción de la expresión de la proteína de unión estrecha en los enterocitos, favoreciendo así la permeabilidad intestinal (Chen et al., 2016). En cuanto a *Lachnospiraceae_UCG-001*, este género está relacionado con la producción de ácido acético, un ácido graso de cadena corta (AGCC), del que recientemente se ha informado que desempeña un papel importante en la disfunción cognitiva en pacientes con esquizofrenia (Guo and Li, 2019; Li et al., 2022). El género *Lachnospira* también ha sido identificado como productor de otros AGCC como el butirato, capaz de cruzar la barrera hematoencefálica al que se le atribuyen múltiples beneficios para la salud, incluido el mantenimiento de la salud mental (Yasuno et al. 2024). En este estudio, observamos una mayor abundancia de *Lachnospira* en pacientes con psicosis de inicio temprano, lo que podría ser beneficioso ya que el aumento de butirato en sangre se ha asociado con la reducción de los síntomas positivos y negativos en la esquizofrenia (Li et al., 2021).

Por otro lado, la abundancia de *Staphylococcus*, *Gemella* y *Eubacterium_halli* fue menor en pacientes con psicosis de inicio temprano en comparación con pacientes no psicóticos. Cabe mencionar que el grupo *Eubacterium_halli* es una especie importante para el equilibrio metabólico, ya que también contribuye a la formación de AGCC (Engels et al., 2016).

Al comparar la abundancia relativa de géneros en pacientes con esquizofrenia versus aquellos con psicosis de inicio temprano, se identificaron 14 géneros diferentes (Figura 6). Los pacientes con

psicosis de inicio temprano mostraron una mayor abundancia de *Bifidobacterium*, *Fusicatenibacter* y *Erysipelotrichaceae_UCG-003* (Figura 6). *Bifidobacterium* es un género de bacterias que se ha observado que es más abundante en niños que en adultos (Hollister et al., 2015; Chamtouri et al., 2023). La diferencia encontrada en este estudio podría explicarse por las diferencias de edad: la edad media del grupo de psicosis de inicio temprano es 14,84, mientras que la edad media de los pacientes con esquizofrenia es 36,57.

Erysipelotrichaceae_UCG-003 se ha relacionado con el cáncer colorrectal y la inflamación gastrointestinal inducida por TNF- α , el síndrome del intestino irritable (SII) y la enfermedad de Crohn (Chen et al., 2012b; Schaubeck et al., 2016). Se sabe que los pacientes con esquizofrenia experimentan alteraciones en la barrera intestinal y, en consecuencia, un aumento de la neuroinflamación, el estrés sistémico y un mayor riesgo de desarrollar SII a una edad temprana (Sung et al., 2022). El incremento de abundancia de esta bacteria en el grupo de psicosis de inicio temprano puede indicar un proceso de alteración en la barrera intestinal que puede desencadenar mecanismos bioquímicos y fisiológicos que pueden conducir al desarrollo de esquizofrenia.

En la comparación de la abundancia bacteriana entre pacientes no psicóticos y pacientes con esquizofrenia se encontraron 38 géneros diferentes (Figura 7). *Dorea* mostró una disminución significativa en SZ, un género asociado con la producción de ácidos grasos de cadena corta y firmas antiinflamatorias (Wang et al., 2024b). Dado que la esquizofrenia se ha relacionado con la inflamación generalizada, la disminución de estas bacterias es consistente con el perfil de la enfermedad (Ahmed et al., 2024).

Blautia mostró una abundancia significativamente menor en SZ, las especies de *Blautia* se han asociado con la producción del neurotransmisor GABA y la molécula neuroactiva butirato, que se asocia negativamente con la producción de vitamina B6, deterioro psicomotor, trastornos cognitivos y del estado de ánimo en la esquizofrenia (Wang et al., 2024a). Nuestra hipótesis es que esta disminución puede indicar una posible disfunción en la producción de butirato en la esquizofrenia que puede ser compensada por *Lachnospira*, para la cual observamos una mayor abundancia. En general, esto podría sugerir una abundancia dinámica y adaptativa de la microbiota intestinal en respuesta a los productores fluctuantes de AGCC, en este caso una menor abundancia del género *Blautia*.

Anteriormente se han informado variaciones en la abundancia intestinal de *Streptococcus* que confirman una mayor abundancia en pacientes con esquizofrenia (Ma et al., 2020; Ling et al., 2023). Sin embargo, aquí encontramos lo contrario, es decir, disminución en la abundancia de *Streptococcus* en pacientes con esquizofrenia en comparación con pacientes no psicóticos. Esto puede deberse al hecho de que los pacientes no psicóticos en este estudio eran adolescentes que no tenían síntomas de psicosis de inicio temprano, pero sí tenían depresión, ansiedad y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Estos resultados coinciden con otro estudio que reporta una reducción de *Streptococcus* en pacientes con depresión (Yu et al., 2023).

Gemella y *Eubacterium_halli* se encontraron en menor abundancia en el grupo de psicosis de inicio temprano y en el grupo de esquizofrenia en comparación con los pacientes no psicóticos. Mientras que

Clostridia_UCG-014, *Lachnospira*, *Lachnospiraceae_UCG-001* y *Eubacterium_ruminantium* tuvieron mayores niveles de abundancia en psicosis de inicio temprano y esquizofrenia en comparación con pacientes no psicóticos. Se ha observado que estas bacterias desempeñan un papel importante en otras enfermedades, como el síndrome del intestino irritable, al producir AGCC con propiedades antiinflamatorias (Yang et al., 2021; Li et al., 2024a; Wang et al., 2024b). Por tanto, es importante estudiar cómo interactúan y si forman una red en estos pacientes que ayude a equilibrar los efectos inflamatorios asociados a la enfermedad.

La abundancia diferencial de estas bacterias contribuye a la caracterización de la microbiota intestinal en pacientes con psicosis. Esta caracterización puede ayudar potencialmente en la identificación de bacterias beneficiosas para proponer futuras intervenciones dietéticas. Sin embargo, es importante resaltar que existen otros factores, como la dieta, el tipo de nacimiento, el genoma del huésped y el medio ambiente, con un impacto relevante en la enfermedad y en la microbiota intestinal (Hollister et al., 2015; Sánchez-Quinto et al., 2020). Por ejemplo, estudios que comparan la dieta no occidental con la dieta occidental han encontrado que la riqueza de bacterias productoras de ácidos grasos es mayor en individuos con la dieta anterior, porque en parte esta dieta podría ayudar a prevenir el establecimiento de algunas bacterias patógenas (De Filippo et al., 2010).

En la Ciudad de México, la alimentación de los niños refleja un patrón occidental, caracterizado por un elevado consumo de proteínas animales, aceites vegetales refinados, granos y azúcares, incluyendo bebidas, snacks y galletas. Mientras que el consumo de verduras y fibra es notablemente bajo (Sánchez-Quinto et al., 2020). El diseño del estudio no permitió recopilar información dietética, lo que limitó nuestra capacidad de buscar asociaciones potenciales entre la psicosis de inicio temprano del microbioma intestinal, la esquizofrenia y la dieta. Se necesitan estudios futuros que consideren factores dietéticos y ambientales para obtener una comprensión más amplia de las asociaciones subyacentes de la dieta, la microbiota intestinal, la psicosis de inicio temprano y la esquizofrenia.

Conclusiones generales

En conclusión, nuestro estudio encontró diferencias significativas en la diversidad alfa y beta de la microbiota fecal entre pacientes con psicosis de inicio temprano y aquellos con esquizofrenia. Específicamente, las bacterias *Gemella* y *Eubacterium_halli* mostraron una abundancia notablemente menor en ambos grupos, mientras que *Clostridia_UCG-014*, *Lachnospira*, *Lachnospiraceae_UCG-001* y *Eubacterium_ruminantium* presentaron una abundancia significativamente mayor. Estos hallazgos resaltan el potencial papel de estas bacterias en la patogénesis y progresión de los trastornos psicóticos. La realización de este tipo de estudios contribuye a un mejor entendimiento del efecto de la microbiota en pacientes psicóticos, especialmente en nuestra población, donde este aspecto ha sido poco explorado.

Referencias bibliográficas

- Adak, A., and Khan, M. R. (2019). An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell. Mol. Life Sci.* 76, 473–493. doi: 10.1007/s00018-018-2943-4
- Ahmed, G. K., Ramadan, H. K.-A., Elbeh, K., and Haridy, N. A. (2024). The role of infections and inflammation in schizophrenia: review of the evidence. *Middle East Current Psychiatry* 31, 9. doi: 10.1186/s43045-024-00397-7
- Akhondzadeh, S. (2019). Microbiome and Schizophrenia. *Avicenna J Med Biotechnol* 11, 269.
- American Psychiatric Association, and American Psychiatric Association eds. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5.*, 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association.
- Bokulich, N. A., Kaehler, B. D., Rideout, J. R., Dillon, M., Bolyen, E., Knight, R., et al. (2018). Optimizing taxonomic classification of marker-gene amplicon sequences with QIIME 2's q2-feature-classifier plugin. *Microbiome* 6, 90. doi: 10.1186/s40168-018-0470-z
- Bolyen, E., Rideout, J. R., Dillon, M. R., Bokulich, N. A., Abnet, C. C., Al-Ghalith, G. A., et al. (2019). Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2. *Nat Biotechnol* 37, 852–857. doi: 10.1038/s41587-019-0209-9
- Bray, J. R., and Curtis, J. T. (1957). An Ordination of the Upland Forest Communities of Southern Wisconsin. *Ecological Monographs* 27, 326–349. doi: 10.2307/1942268
- Callahan, B. J., McMurdie, P. J., Rosen, M. J., Han, A. W., Johnson, A. J. A., and Holmes, S. P. (2016). DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data. *Nat Methods* 13, 581–583. doi: 10.1038/nmeth.3869
- Cavalcante, D. A., Noto, M., Cerqueira, R. de O., Costa, G. O., Coutinho, L., Malinovski, F., et al. (2024). GAPi: A description of the initiative for early psychosis intervention in Latin America and the short- to medium-term outcomes in early psychosis patients. *Asian Journal of Psychiatry* 98, 104104. doi: 10.1016/j.ajp.2024.104104
- Chamtouri, M., Gaddour, N., Merghni, A., Mastouri, M., Arboleya, S., and de Los Reyes-Gavilán, C. G. (2023). Age and severity-dependent gut microbiota alterations in Tunisian children with autism spectrum disorder. *Sci Rep* 13, 18218. doi: 10.1038/s41598-023-45534-0
- Chan, M. K., Cooper, J. D., and Bahn, S. (2015). Commercialisation of Biomarker Tests for Mental Illnesses: Advances and Obstacles. *Trends Biotechnol* 33, 712–723. doi: 10.1016/j.tibtech.2015.09.010

- Chao, A. (1984). Nonparametric Estimation of the Number of Classes in a Population. *Scandinavian Journal of Statistics* 11, 265–270.
- Chao, A., and Shen, T.-J. (2003). Nonparametric estimation of Shannon's index of diversity when there are unseen species in sample. *Environmental and Ecological Statistics* 10, 429–443. doi: 10.1023/A:1026096204727
- Chen, J., Bittinger, K., Charlson, E. S., Hoffmann, C., Lewis, J., Wu, G. D., et al. (2012a). Associating microbiome composition with environmental covariates using generalized UniFrac distances. *Bioinformatics* 28, 2106. doi: 10.1093/bioinformatics/bts342
- Chen, J., Wright, K., Davis, J. M., Jeraldo, P., Marietta, E. V., Murray, J., et al. (2016). An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis. *Genome Medicine* 8, 43. doi: 10.1186/s13073-016-0299-7
- Chen, W., Liu, F., Ling, Z., Tong, X., and Xiang, C. (2012b). Human intestinal lumen and mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer. *PLoS One* 7, e39743. doi: 10.1371/journal.pone.0039743
- Costea, P. I., Hildebrand, F., Arumugam, M., Bäckhed, F., Blaser, M. J., Bushman, F. D., et al. (2018). Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. *Nat Microbiol* 3, 8–16. doi: 10.1038/s41564-017-0072-8
- Damiani, F., Cornuti, S., and Tognini, P. (2023). The gut-brain connection: Exploring the influence of the gut microbiota on neuroplasticity and neurodevelopmental disorders. *Neuropharmacology* 231, 109491. doi: 10.1016/j.neuropharm.2023.109491
- De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poullet, J. B., Massart, S., et al. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 14691–14696. doi: 10.1073/pnas.1005963107
- Delphin, N., Aust, C., Griffiths, L., and Fernandez, F. (2024). Epigenetic Regulation in Schizophrenia: Focus on Methylation and Histone Modifications in Human Studies. *Genes* 15, 272. doi: 10.3390/genes15030272
- Engels, C., Ruscheweyh, H.-J., Beerenwinkel, N., Lacroix, C., and Schwab, C. (2016). The Common Gut Microbe *Eubacterium hallii* also Contributes to Intestinal Propionate Formation. *Front Microbiol* 7, 713. doi: 10.3389/fmicb.2016.00713
- Escamilla-Orozco, R. I., Becerra-Palars, C., Armendáriz-Vázquez, Y., Corlay-Noriega, I. S., Herrera-Estrella, M. A., Llamas-Núñez, R. E., et al. (2021). Tratamiento de la esquizofrenia en México: recomendaciones de un panel de expertos. *Gaceta médica de México* 157, S1–S12. doi: 10.24875/gmm.m21000501
- Forsaa, E. B., Larsen, J. P., Wentzel-Larsen, T., and Alves, G. (2015). A 12-year population-based study of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 21, 254–258. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.12.020

- Guo, M., and Li, Z. (2019). Polysaccharides isolated from *Nostoc commune* Vaucher inhibit colitis-associated colon tumorigenesis in mice and modulate gut microbiota. *Food Funct.* 10, 6873–6881. doi: 10.1039/C9FO00296K
- Hollister, E. B., Riehle, K., Luna, R. A., Weidler, E. M., Rubio-Gonzales, M., Mistretta, T.-A., et al. (2015). Structure and function of the healthy pre-adolescent pediatric gut microbiome. *Microbiome* 3, 36. doi: 10.1186/s40168-015-0101-x
- Katoh, K., Misawa, K., Kuma, K., and Miyata, T. (2002). MAFFT: a novel method for rapid multiple sequence alignment based on fast Fourier transform. *Nucleic Acids Res* 30, 3059–3066. doi: 10.1093/nar/gkf436
- Kim, J.-W., Lee, J. S., Kim, J. H., Jeong, J.-W., Lee, D. H., and Nam, S. (2018). Comparison of Microbiota Variation in Korean Healthy Adolescents with Adults Suggests Notable Maturity Differences. *OMICS : a Journal of Integrative Biology* 22, 770. doi: 10.1089/omi.2018.0146
- Ley, R. E., Lozupone, C. A., Hamady, M., Knight, R., and Gordon, J. I. (2008). Worlds within worlds: evolution of the vertebrate gut microbiota. *Nat Rev Microbiol* 6, 776–788. doi: 10.1038/nrmicro1978
- Li, M., Li, N., Dong, Y., Zhang, H., Bai, Z., Zhang, R., et al. (2024a). Soil intake modifies the gut microbiota and alleviates Th2-type immune response in an ovalbumin-induced asthma mouse model. *World Allergy Organ J* 17, 100897. doi: 10.1016/j.waojou.2024.100897
- Li, X., Fan, X., Yuan, X., Pang, L., Hu, S., Wang, Y., et al. (2021). The Role of Butyric Acid in Treatment Response in Drug-Naïve First Episode Schizophrenia. *Front Psychiatry* 12, 724664. doi: 10.3389/fpsy.2021.724664
- Li, X., Yuan, X., Pang, L., Zhang, S., Li, Y., Huang, X., et al. (2022). The effect of serum lipids and short-chain fatty acids on cognitive functioning in drug-naïve, first episode schizophrenia patients. *Psychiatry Research* 313, 114582. doi: 10.1016/j.psychres.2022.114582
- Li, Z., Tao, X., Wang, D., Pu, J., Liu, Y., Gui, S., et al. (2024b). Alterations of the gut microbiota in patients with schizophrenia. *Front Psychiatry* 15, 1366311. doi: 10.3389/fpsy.2024.1366311
- Ling, Z., Cheng, Y., Liu, X., Yan, X., Wu, L., Shao, L., et al. (2023). Altered oral microbiota and immune dysfunction in Chinese elderly patients with schizophrenia: a cross-sectional study. *Transl Psychiatry* 13, 383. doi: 10.1038/s41398-023-02682-1
- Long, J., Huang, G., Liang, W., Liang, B., Chen, Q., Xie, J., et al. (2014). The prevalence of schizophrenia in mainland China: evidence from epidemiological surveys. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 130, 244–256. doi: 10.1111/acps.12296
- Ma, X., Asif, H., Dai, L., He, Y., Zheng, W., Wang, D., et al. (2020). Alteration of the gut microbiome in first-episode drug-naïve and chronic medicated schizophrenia correlate with regional brain volumes. *Journal of Psychiatric Research* 123, 136–144. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.02.005

- Marano, G., Mazza, M., Lisci, F. M., Ciliberto, M., Traversi, G., Kotzalidis, G. D., et al. (2023). The Microbiota–Gut–Brain Axis: Psychoneuroimmunological Insights. *Nutrients* 15, 1496. doi: 10.3390/nu15061496
- Mayer, E. A. (2011). Gut feelings: the emerging biology of gut–brain communication. *Nat Rev Neurosci* 12, 453–466. doi: 10.1038/nrn3071
- McClellan, J. (2018). Psychosis in Children and Adolescents. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 57, 308–312. doi: 10.1016/j.jaac.2018.01.021
- McMurdie, P. J., and Holmes, S. (2013). phyloseq: an R package for reproducible interactive analysis and graphics of microbiome census data. *PLoS One* 8, e61217. doi: 10.1371/journal.pone.0061217
- Morgan, C., Lappin, J., Heslin, M., Donoghue, K., Lomas, B., Reininghaus, U., et al. (2014). Reappraising the long-term course and outcome of psychotic disorders: the AESOP-10 study. *Psychological Medicine* 44, 2713–2726. doi: 10.1017/S0033291714000282
- Nuncio-Mora, L., Lanzagorta, N., Nicolini, H., Sarmiento, E., Ortiz, G., Sosa, F., et al. (2023). The Role of the Microbiome in First Episode of Psychosis. *Biomedicines* 11, 1770. doi: 10.3390/biomedicines11061770
- Oksanen, J., Simpson, G. L., Blanchet, F. G., Kindt, R., Legendre, P., Minchin, P. R., et al. (2024). vegan: Community Ecology Package. Available at: <https://cran.r-project.org/web/packages/vegan/index.html> (Accessed June 6, 2024).
- Patel, K. R., Cherian, J., Gohil, K., and Atkinson, D. (2014). Schizophrenia: Overview and Treatment Options. *P T* 39, 638–645.
- R: The R Project for Statistical Computing (n.d.). Available at: <https://www.r-project.org/> (Accessed June 6, 2024).
- Real, R., and Vargas, J. M. (1996). The Probabilistic Basis of Jaccard’s Index of Similarity. *Systematic Biology* 45, 380–385. doi: 10.1093/sysbio/45.3.380
- Robeson, M., O’Rourke, D., Kaehler, B., Ziemski, M., Dillon, M., Foster, J., et al. (2020). *RESCRIPT: Reproducible sequence taxonomy reference database management for the masses*. doi: 10.1101/2020.10.05.326504
- Sánchez-Quinto, A., Cerqueda-García, D., Falcón, L. I., Gaona, O., Martínez-Correa, S., Nieto, J., et al. (2020). Gut Microbiome in Children from Indigenous and Urban Communities in México: Different Subsistence Models, Different Microbiomes. *Microorganisms* 8, 1592. doi: 10.3390/microorganisms8101592
- Schaubeck, M., Clavel, T., Calasan, J., Lagkouvardos, I., Haange, S. B., Jehmlich, N., et al. (2016). Dysbiotic gut microbiota causes transmissible Crohn’s disease-like ileitis independent of failure in antimicrobial defence. *Gut* 65, 225–237. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309333

- Shen, Y., Xu, J., Li, Z., Huang, Y., Yuan, Y., Wang, J., et al. (2018). Analysis of gut microbiota diversity and auxiliary diagnosis as a biomarker in patients with schizophrenia: A cross-sectional study. *Schizophrenia Research* 197, 470–477. doi: 10.1016/j.schres.2018.01.002
- Simpson, E. H. (1949). Measurement of Diversity. *Nature* 163, 688–688. doi: 10.1038/163688a0
- Singh, J., Vanlallawmzuali, Singh, A., Biswal, S., Zomuansangi, R., Lalbiaktluangi, C., et al. (2024). Microbiota-brain axis: Exploring the role of gut microbiota in psychiatric disorders - A comprehensive review. *Asian Journal of Psychiatry* 97, 104068. doi: 10.1016/j.ajp.2024.104068
- Stiernborg, M., Prast-Nielsen, S., Melas, P. A., Skott, M., Millischer, V., Boulund, F., et al. (2024). Differences in the gut microbiome of young adults with schizophrenia spectrum disorder: using machine learning to distinguish cases from controls. *Brain, Behavior, and Immunity* 117, 298–309. doi: 10.1016/j.bbi.2024.01.218
- Sung, K., Zhang, B., Wang, H. E., Bai, Y., Tsai, S., Su, T., et al. (2022). Schizophrenia and risk of new-onset inflammatory bowel disease: a nationwide longitudinal study: Alimentary Pharmacology & Therapeutics. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 55, 1192–1201. doi: 10.1111/apt.16856
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Hamady, M., Fraser-Liggett, C. M., Knight, R., and Gordon, J. I. (2007). The Human Microbiome Project. *Nature* 449, 804–810. doi: 10.1038/nature06244
- Vasileva, S. S., Yang, Y., Baker, A., Siskind, D., Gratten, J., and Eyles, D. (2024). Associations of the Gut Microbiome With Treatment Resistance in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 81, 292–302. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2023.5371
- Wang, H., Chen, Y., Feng, L., Lu, S., Zhu, J., Zhao, J., et al. (2024a). A gut aging clock using microbiome multi-view profiles is associated with health and frail risk. *Gut Microbes* 16, 2297852. doi: 10.1080/19490976.2023.2297852
- Wang, Z., Han, S., Xiao, Y., Zhang, Y., Ge, Y., Liu, X., et al. (2024b). Genetically supported causality between gut microbiota and frailty: a two-sample Mendelian randomization study. *Front Microbiol* 15, 1324209. doi: 10.3389/fmicb.2024.1324209
- Wishart, D. S., Tzur, D., Knox, C., Eisner, R., Guo, A. C., Young, N., et al. (2007). HMDB: the Human Metabolome Database. *Nucleic Acids Research* 35, D521–D526. doi: 10.1093/nar/gkl923
- World Health Organization (1992). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Organization. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37958> (Accessed March 8, 2023).
- Xu, Y., Shao, M., Fang, X., Tang, W., Zhou, C., Hu, X., et al. (2022). Antipsychotic-induced gastrointestinal hypomotility and the alteration in gut microbiota in patients with schizophrenia. *Brain Behav Immun* 99, 119–129. doi: 10.1016/j.bbi.2021.09.014
- Yang, C., Du, Y., Ren, D., Yang, X., and Zhao, Y. (2021). Gut microbiota-dependent catabolites of tryptophan play a predominant role in the protective effects of turmeric polysaccharides

against DSS-induced ulcerative colitis. *Food Funct.* 12, 9793–9807. doi: 10.1039/D1FO01468D

Yang, J., Yan, B., Fan, Y., Yang, L., Zhao, B., Zhu, F., et al. (2019). Identification of schizophrenia related biological pathways across eight brain regions. *Behav Brain Res* 360, 1–6. doi: 10.1016/j.bbr.2018.11.011

Yasuno, T., Takahashi, K., Tada, K., Hiyamuta, H., Watanabe, M., Ito, K., et al. (2024). Dysbiosis of Gut Microbiota in Patients with Chronic Kidney Disease. *Intern Med* 63, 347–352. doi: 10.2169/internalmedicine.1602-23

Yu, S., Wang, L., Jing, X., Wang, Y., and An, C. (2023). Features of gut microbiota and short-chain fatty acids in patients with first-episode depression and their relationship with the clinical symptoms. *Front Psychol* 14, 1088268. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1088268

Yu, Z.-T., Chen, C., Kling, D. E., Liu, B., McCoy, J. M., Merighi, M., et al. (2013). The principal fucosylated oligosaccharides of human milk exhibit prebiotic properties on cultured infant microbiota. *Glycobiology* 23, 169–177. doi: 10.1093/glycob/cws138

Zheng, P., Zeng, B., Liu, M., Chen, J., Pan, J., Han, Y., et al. (2019). The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice. *Sci Adv* 5, eaau8317. doi: 10.1126/sciadv.aau8317

Zhu, F., Guo, R., Wang, W., Ju, Y., Wang, Q., Ma, Q., et al. (2020). Transplantation of microbiota from drug-free patients with schizophrenia causes schizophrenia-like abnormal behaviors and dysregulated kynurenine metabolism in mice. *Mol Psychiatry* 25, 2905–2918. doi: 10.1038/s41380-019-0475-4

Zimmermann, M., Zimmermann-Kogadeeva, M., Wegmann, R., and Goodman, A. L. (2019). Separating host and microbiome contributions to drug pharmacokinetics and toxicity. *Science* 363, eaat9931. doi: 10.1126/science.aat9931

Zwicker, A., Denovan-Wright, E. M., and Uher, R. (2018). Gene–environment interplay in the etiology of psychosis. *Psychol. Med.* 48, 1925–1936. doi: 10.1017/S003329171700383X