

Revisión

# EL PAPEL DEL MICROBIOMA HUMANO EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Viviana de Egea<sup>1,2</sup>, Christian Campi<sup>2</sup><sup>1</sup>Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Asunción-Filial Santa Rosa del Aguaray, Paraguay<sup>2</sup>Centro para el Desarrollo de la Investigación Científica, Asunción, Paraguay

## RESUMEN

**Fecha de envío**

04/10/2016

**Fecha de aprobación**

15/11/2016

**Palabras claves**

Microbiota intestinal, microbioma humano, disbiosis, enfermedades autoinmunes, trasplante fecal

En los últimos años y gracias a nuevas técnicas diagnósticas de identificación microbiológica, ha cobrado importancia el estudio de la asociación de la composición bacteriana intestinal y el desarrollo posterior de enfermedades inflamatorias, del sistema inmunológico y otras. Se trata de una relación compleja entre las bacterias comensales y las células del huésped, cuyo delicado equilibrio se ve amenazado por diversos factores externos. El estudio de la composición y proporción exacta de estos microorganismos en pacientes enfermos en comparación con individuos sanos, tiene como objetivo último el poder encontrar alternativas terapéuticas a patologías que hoy no tienen una cura definitiva. En este trabajo se pretende hacer una revisión de los más recientes estudios sobre la asociación de las alteraciones en el microbioma humano y las enfermedades autoinmunes más frecuentes.

## ROLE OF THE HUMAN MICROBIOME IN AUTOIMMUNE DISEASES

### ABSTRACT

**Keywords**

Human microbiome, fecal microbiota, dysbiosis, autoimmune diseases, fecal transplantation

With the advent of new diagnostic techniques for microbiological identification, there has been new and growing interest in the relationship between the intestinal microbiome and the development of inflammatory and autoimmune disorders as well as other pathologies. There is a complex relationship between commensal bacteria and host cells, whose delicate balance is threatened by several external factors. The study of the composition and exact proportion of these microorganisms in sick patients compared to healthy controls is aimed at finding therapeutic alternatives for diseases whose definite cure remains unknown. In this paper, we review the most recent studies related to the association between the human microbiome and rheumatologic diseases.

**Autor para****correspondencia**Correo electrónico: [vividegea@gmail.com](mailto:vividegea@gmail.com)  
(V. de Egea)

## INTRODUCCIÓN

El término microbioma (Tabla 1) se refiere a la colección de genes que componen la microbiota normal o comensal del ser humano, distribuida en la piel, tracto respiratorio y tracto gastrointestinal principalmente.

La microbiota humana (Tabla 1) está compuesta en su mayor parte por bacterias, también virus, hongos y parásitos aunque en una proporción mucho menos importante. Estos microorganismos desempeñan funcio-

nes bien descritas, que son, evitar la colonización por otras especies patógenas, síntesis de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y vitaminas así como otros metabolitos intermedios, imprescindibles para el metabolismo de las células del huésped<sup>1,2</sup>.

La composición de la microbiota del tracto gastrointestinal (TGI) ha sido asociada con diversas enfermedades, como obesidad, trastornos psiquiátricos,

**Tabla 1** Definiciones.

<b>Término</b>	<b>Definición</b>
<b>Disbiosis</b>	Alteración de las proporciones bacterianas en el intestino, se postula que esta situación puede desencadenar diferentes enfermedades asociadas al sistema inmune.
<b>Microbioma</b>	Conjunto de genes pertenecientes a los microorganismos que forman parte de un mismo habitat. Cada parte del cuerpo contiene su propio microbioma, y estos a su vez componen en su conjunto el microbioma humano.
<b>Microbiota</b>	Bacterias, virus, hongos y parásitos que habitan en el interior o en la superficie (piel y mucosas) del ser humano y desarrollan una relación de "comensalismo". Se estima que número de bacterias presente en el organismo equivale al mismo número que el de células eucariotas humanas. Este conjunto de microorganismo desarrolla una intensa actividad metabólica, llegando a considerarse en la actualidad como un "órgano" que desempeña determinadas funciones y puede influenciar en los procesos de salud y enfermedad del ser humano.
<b>Probióticos</b>	Microorganismos vivos que se han demostrado beneficiosos cuando son administrados a los individuos en cantidades determinadas. Principalmente son microorganismos de los géneros <i>Bifidobacterium</i> y <i>Lactobacillus</i> .
<b>Prebióticos</b>	Son compuestos, generalmente carbohidratos no digeribles, que al ser administrados a los individuos producen cambios en la composición, y/o actividad específica de las bacterias de la microbiota intestinal.

enfermedad inflamatoria intestinal e incluso cáncer colorrectal<sup>2</sup>.

## FUNCIÓN DE LA MICROBIOTA

Una función importante de la microbiota intestinal es modular el sistema inmune. En estudios realizados en ratones criados en ambiente estéril, se demostró que éstos, no desarrollan tejido linfóide en intestino delgado, presentan deficiencia en IgA secretoria (IgAs) y el desarrollo de varios linajes celulares es anormal como por ejemplo, linfocitos B, T "helper" 17 (Th17), Treg, balance Th1/Th2 y linfocitos T CD8<sup>3</sup>. Por otra parte, algunos estudios señalan la importancia de la inducción de los Th17 por parte de ciertas bacterias de la microbiota intestinal<sup>1,4-6</sup>.

No menos importantes son las demás bacterias que componen la microbiota del tracto respiratorio,

cavidad oral, piel, mucosa intestinal e incluso tejido placentario<sup>5</sup>. Éstas, también han sido asociadas al desarrollo de enfermedades reumáticas. De esta manera, se postula que el sistema inmune debe aprender a reconocer a los microorganismos intestinales, manteniendo su capacidad de reconocer como extraños a otros microorganismos patógenos. Cualquier error en este proceso, aumenta el riesgo de enfermedades autoinmunes<sup>7</sup>. En este sentido, se debe considerar que el microbioma humano es un importante reservorio antigénico, que está en permanente contacto con las células del sistema inmune, y es por esto que se considera que las bacterias pertenecientes a la microbiota humana son potenciales iniciadores y factores que perpetúan las artritis inflamatorias en ciertos individuos<sup>8</sup>.

El estudio del microbioma humano ha sido posible gracias a nuevas técnicas de identificación bacteriana, como la secuenciación del genoma completo (WGS, "Whole Genome Sequencing" por sus siglas en inglés) y las nuevas técnicas de secuenciación denominadas "de segunda generación" (*Next Generation Sequencing*, NGS) que han permitido establecer con certeza la proporción de las poblaciones de microorganismos presentes en el intestino humano principalmente.

Hasta hoy en día, la microbiota intestinal, por su alta carga de microorganismos ha sido la más estudiada. Está formada aproximadamente por 500 especies bacterianas distintas que forman un ecosistema complejo, haciendo que el análisis de sus variaciones sea difícil sin las herramientas antes mencionadas. Estas especies se mantienen relativamente estables a lo largo de la vida de una persona hasta que factores exógenos alteran su proporción. Con respecto a esto, la composición de las especies predominantes corresponden a los filos Firmicutes y Bacteroidetes, principalmente, además de los géneros *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, y *Clostridium*<sup>5,8</sup>.

Se ha descrito una relación estrecha y compleja entre la microbiota, y el huésped. Este delicado equilibrio puede romperse por los factores externos antes mencionados, que permiten el sobre-crecimiento o la depleción de alguna especie en particular, esto es conocido como disbiosis, y trae como consecuencia el paso de un estado considerado "anti-inflamatorio" a un estado "pro-inflamatorio", pudiendo esto actuar como gatillo para la activación del sistema inmunológico del huésped. Si este nuevo proceso no es detenido, puede desencadenarse un estado inflamatorio sistémico. Los factores externos que pueden afectar dicho equilibrio incluyen la dieta pobre en fibras, el uso de antibióticos, tabaquismo, ambiente excesivamente "estéril", nacimiento por cesárea e incluso el sexo del

huésped<sup>9-10</sup>. En relación con esto, la colonización por las bacterias comensales clásicamente se asociaba al momento del pasaje del recién nacido por el canal vaginal, actualmente se ha demostrado que esta colonización empieza incluso intra-útero, gracias a la microbiota placentaria de la madre<sup>5,11</sup>.

Existe un amplio campo de estudio sobre la asociación de la composición de la microbiota intestinal y el desarrollo de enfermedades reumáticas, como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, artritis idiopática juvenil, espondilitis anquilosante e incluso gota<sup>1</sup>.

En este trabajo se revisará la literatura que describe la asociación entre el microbioma humano y el desarrollo de enfermedades autoinmunes más frecuentes.

## **ASOCIACIÓN DE LA MICROBIOTA CON LAS PRINCIPALES ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS:**

### **Artritis Reumatoide:**

Está descrito que la Artritis Reumatoide (AR) tiene un importante componente hereditario, pero el desarrollo de la enfermedad no se explica completamente solo por factores genéticos. Existen factores ambientales muy importantes, esto pudo demostrarse en estudios de gemelos monocigotos, en donde solo hay una concordancia del 12-15 % de desarrollo de la enfermedad<sup>8</sup>.

La microbiota de la cavidad oral, también se ha descrito asociada al desarrollo e incluso a la severidad de las manifestaciones de la AR. Numerosos estudios y un reciente meta-análisis describen la asociación entre enfermedad periodontal y AR; siendo más frecuente la periodontitis con pérdida de piezas dentarias en pacientes con AR en comparación con individuos sanos<sup>12-14</sup>. De hecho, algunos estudios postulan que la patogenia de la enfermedad periodontal y la AR son equiparables, ya que se trata de una activación inmune contra las bacterias de la placa bacteriana, con aumento de producción de citoquinas y metaloproteinasas con el consecuente proceso inflamatorio que lleva a la destrucción del tejido conjuntivo y óseo de los dientes, al igual que ocurre con el tejido sinovial de las articulaciones<sup>10,13</sup>.

Por otra parte, está demostrado que las bacterias de la cavidad oral, pasan a la sangre y producen enfermedades a distancia como la endocarditis infecciosa. Se ha demostrado la presencia de material genético de algunas especies bacterianas típicas de la cavidad oral (como *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella inter-*

*media* entre otras) en líquido sinovial de pacientes con AR<sup>15</sup>.

Con respecto a la microbiota intestinal, un estudio reciente demostró que pacientes con AR de reciente diagnóstico tienen una diversidad bacteriana menor en comparación con los controles sanos y con los pacientes con AR de larga data. Los pacientes con AR de reciente diagnóstico presentaban una proporción mucho menor de familias *Clostridia* y *Lachnospiraceae* y del género *Bacteroides*, pero tenían una importante expansión de la especie *Prevotella copri*<sup>7</sup>.

### **Lupus eritematoso sistémico**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, sistémica crónica, donde la pérdida de tolerancia a los antígenos celulares conduce a una patología que puede afectar a múltiples órganos y sistemas<sup>16</sup>. Si bien la etiología precisa del LES sigue siendo desconocida, se plantea la hipótesis de que el desarrollo de la enfermedad depende de una compleja interacción entre la predisposición genética y los factores ambientales<sup>16</sup>.

El papel de la microbiota intestinal en el desarrollo del LES es menos evidente que en el caso de la AR<sup>17,18</sup>. A pesar de esto, existen otras evidencias de disbiosis y otras patologías intestinales en modelos experimentales de LES. El verdadero papel que cumple la microbiota intestinal en el LES sigue siendo objeto de estudio<sup>19,20</sup>.

Es importante destacar que se ha logrado la caracterización global del microbioma del TGI de pacientes con LES, y se pudo comprobar una disminución significativa en la relación Firmicutes/Bacteroidetes, similar a los cambios observados en la Diabetes tipo 2 y la enfermedad de Crohn<sup>21,22</sup>. Esta alteración observada afecta a la producción de butirato, acción relacionada a las familias *Lachnospiraceae* *Roseburia* sp. y *Butyrivibrio* sp., como fue mencionado previamente los AGCC (como el butirato) tienen una importante función, ya que promueven la diferenciación de las células Treg que en última instancia pueden suprimir las respuestas pro-inflamatorias<sup>23</sup>.

Por otra parte, hay estudios que refuerzan el papel de la microbiota intestinal en el desarrollo del LES, ya que han demostrado que las variaciones en la dieta pueden afectar la gravedad y la progresión de la enfermedad<sup>24</sup>.

### **Espondilitis anquilosante:**

El HLA-B27, es el principal factor genético descrito

como asociado al riesgo de desarrollo de Espondilitis Anquilosante (EA). Pero además, tiene una importante función asociada a la microbiota intestinal de estos pacientes<sup>3</sup>. Un estudio reciente demostró que los pacientes con EA tienen un patrón característico que consiste en una mayor diversidad en las especies presentes en íleon terminal que en controles sanos. Este estudio reporta que las familias *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Rikenellaceae*, *Porphyromonadaceae*, y *Bacteroidaceae*, se encontraron en mayor proporción y las familias *Veillonellaceae* y *Prevotellaceae* en menor proporción. Estando entonces aumentadas las categorías funcionales que intervienen en la síntesis de butirósina, neomicina y vías secundarias de biosíntesis de ácidos biliares en comparación con los sujetos sanos. Se demuestra así que cambios en las proporciones bacterianas de la microbiota intestinal, tiene asociación con el desarrollo de EA, en presencia de HLA-B27 predominantemente<sup>3,10,25</sup>.

### **Artritis Psoriásica:**

Un estudio reciente, logró demostrar que pacientes con Artritis Psoriásica (APs) y pacientes con psoriasis limitada a la piel tienen menor proporción de ciertas especies bacterianas consideradas beneficiosas en la microbiota intestinal. Si bien, pudo demostrarse en ambos cuadros clínicos, fue más llamativo para la APs<sup>26</sup>. Esto podría explicar el por qué aquellos pacientes con psoriasis cutáneas con HLA-B27 y HLA-Cw\*0602 positivos, presentan un mayor riesgo a desarrollar artritis asociada cuando se exponen a estímulos "desconocidos". Estos estímulos podrían tratarse de las alteraciones en la microbiota intestinal previamente mencionados<sup>10,27</sup>. Otro punto importante a destacar es que alteraciones similares se han descrito en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (sobre todo enfermedad de Crohn)<sup>26</sup>.

Se han publicado menos estudios con respecto a la asociación de la microbiota de la piel y la psoriasis cutánea. Un estudio con un reducido número de pacientes encontró que también hay una variación entre la variedad de especies bacterianas en las lesiones psoriásicas en comparación con las regiones de piel sana<sup>28</sup>.

### **TRATAMIENTOS DIRIGIDOS A RECONSTITUIR LA MICROBIOTA INTESTINAL.**

La composición y proporciones bacterianas de la microbiota intestinal pueden ser alteradas o reconstituidas por factores exógenos como, la dieta, el uso de prebióticos o probióticos (Tabla 1); estos producen ciertos cambios, pero con consecuencias transitorias.

En el caso de los antibióticos la alteración que producen en la composición bacteriana es mayor y de duración prolongada<sup>5,29</sup>.

Por otro lado, en años recientes se ha desarrollado y optimizado la bacterioterapia, o transfusión de microbiota intestinal en forma de heces frescas. Esta terapia ha sido demostrada como de alta eficacia para el tratamiento de diarrea por *Clostridium difficile*<sup>30</sup>, una infección que ocurre principalmente en pacientes hospitalizados y con antecedentes de terapia antibiótica previa de amplio espectro. Esta enfermedad ha sido y continúa siendo ampliamente estudiada y se ha demostrado que es producto de una disbiosis de la microbiota intestinal. Partiendo de este principio, se ha intentado extrapolar el tratamiento de transfusión de heces frescas para tratar otras patologías cuya patogenia también se basa en la disbiosis intestinal.

Aunque la transfusión de microbiota intestinal es una buena alternativa principalmente para las infecciones intestinales y otros trastornos autoinmunes del TGI (principalmente colitis ulcerosa), todavía queda pendiente definir su verdadera utilidad en otras enfermedades. Es imprescindible además lograr identificar correctamente cuáles son los microorganismos integrantes de la microbiota intestinal que tienen un papel beneficioso y de ser posible, identificarlos para cada patología, ya que como se ha demostrado, el sobre-crecimiento o depleción de las especies no es común en cada caso.

### **CONCLUSIÓN**

Si bien, hace tiempo se postula que las infecciones en un individuo tienen un papel desencadenante de las enfermedades reumáticas, gracias al avance del estudio del microbioma humano esta teoría está cada vez más cerca de ser esclarecida.

El conocimiento del microbioma humano permite determinar la composición de la microbiota humana sin necesidad de técnicas serológicas o de cultivo bacteriano, que muchas veces son inespecíficas o no son capaces de aislar determinados microorganismos.

Todavía queda un amplio camino que recorrer, ya que no solo es necesario conocer cuáles son las especies predominantes, y en qué proporción son consideradas "normales", sino que también es necesario determinar la función concreta que cumplen, de manera a poder corregir las alteraciones que aparecen en su ausencia, disminución o sobre-crecimiento.

Un desafío para nuestro entorno, es el poder desarrollar estudios poblacionales sobre el microbioma humano, ya que se ha visto que hay diversos factores ambientales, hábitos y principalmente la dieta, que influyen en su composición. Una vez que podamos conocer la composición particular de la microbiota de nuestra población, podremos diseñar estrategias dirigidas a la corrección de las alteraciones.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Semerano L, Julia C, Aitisha O, Boissieret MC. Nutrition and chronic inflammatory rheumatic disease. *Joint Bone Spine* 2016; In press. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.10.003>
2. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GD, Hirschfield GM et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut* 2016;65(2):330-9.
3. Rosenbaum JT, Davey MP. Time for a gut check: evidence for the hypothesis that HLA-B27 predisposes to ankylosing spondylitis by altering the microbiome. *Arthritis Rheum* 2011;63(11):3195-8.
4. Kosiewicz MM, Zirnheld AL, Alard P. Gut microbiota, immunity, and disease: a complex relationship. *Front Microbiol* 2011;2:180.
5. Alarcón Cavero T, D'Auria G, Delgado Palacio S. Microbiota 2016:59. *Procedimientos en Microbiología Clínica*, 2016. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). [https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia\\_59.pdf](https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia_59.pdf).
6. Rosenbaum JT, Asquith MJ. The Microbiome: a Revolution in Treatment for Rheumatic Diseases? *Curr Rheumatol Rep* 2016;18(10):62.
7. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife* 2013;2:e01202.
8. Yeoh N, Burton JP, Suppiah P, Reid G, Stebbings S. The role of the microbiome in rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep* 2013;15(3):314.
9. Derrien M, Veiga P. Rethinking Diet to Aid Human-Microbe Symbiosis. *Trends Microbiol* 2016; In press. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2016.09.011>
10. Coit P, Sawalha AH. The human microbiome in rheumatic autoimmune diseases: A comprehensive review. *Clin Immunol* 2016;170:70-9.
11. Dimmitt RA, Staley EM, Chuang G, Tanner SM, Soltau TD, Lorenz RG. Role of postnatal acquisition of the intestinal microbiome in the early development of immune function. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51(3):262-73.
12. de Pablo P, Dietrich T, McAlindon TE. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J Rheumatol* 2008;35(1):70-6.
13. Loyola-Rodríguez JP, Martínez-Martínez RE, Abud-Mendoza C, Patiño-Marin N, Seymour GJ. Rheumatoid arthritis and the role of oral bacteria. *J Oral Microbiol*;2010:2.
14. Fuggle NR, Smith TO, Kaul A, Sofat N. Hand to Mouth: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between Rheumatoid Arthritis and Periodontitis. *Front Immunol* 2016;7:80.
15. Témoín S, Chakaki A, Askari A, El-Halaby A, Fitzgerald S, Marcus RE. Identification of oral bacterial DNA in synovial fluid of patients with arthritis with native and failed prosthetic joints. *J Clin Rheumatol* 2012;18(3):117-21.
16. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008;358(9):929-39.
17. Maldonado MA, Kakkanaiah V, MacDonald GC, Chen F, Reap EA, Balish E et al. The role of environmental antigens in the spontaneous development of autoimmunity in MRL-lpr mice. *J Immunol* 1999;162(11):6322-30.
18. Mizutani A, Shaheen VM, Yoshida H, Akaogi J, Kuroda Y, Nacionales DC, et al. Pristane-induced autoimmunity in germ-free mice. *Clin Immunol* 2005;114(2):110-8.
19. Hevia A, Milani C, López P, Cuervo A, Arboleya S, Duranti S, et al. Intestinal dysbiosis associated with systemic lupus erythematosus. *MBio* 2014;5(5):e01548-14.
20. Zhang H, Liao X, Sparks JB, Luo XM. Dynamics of gut microbiota in autoimmune lupus. *Appl Environ Microbiol* 2014;80(24):7551-60.
21. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One* 2010;5(2):e9085.
22. Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, Gloux K, Pelletier E, Frangeul L, et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut* 2006;55(2):205-11.
23. Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, Brady E, Padia R, Shi H, et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity* 2014;40(1):128-39.
24. Rosser EC, Mauri C. A clinical update on the significance of the gut microbiota in systemic autoimmunity. *J Autoimmun* 2016;74:85-93.
25. Costello ME, Ciccia F, Willner D, Warrington N, Robinson PC, Gardiner B, et al. Intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol* 2014 Nov 21. doi: 10.1002/art.38967.
26. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, Attur M, Isaac S, Reddy SM et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(1):128-39.
27. Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2:ii37-9; discussion ii40-1.
28. Gao Z, Tseng CH, Strober BE, Pei Z, Blaser MJ. Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions. *PLoS One* 2008;3(7):e2719.
29. Hudson LE, Anderson SE, Corbett AH, Lamb TJ. Gleaning Insights from Fecal Microbiota Transplantation and Probiotic Studies for the Rational Design of Combination Microbial Therapies. *Clin Microbiol Rev* 2017;30(1):191-231.
30. Young VB. Therapeutic manipulation of the microbiota: past, present, and considerations for the future. *Clin Microbiol Infect* 2016;22(11):905-909.