



**Artritis y alteraciones en la microbiota intestinal
(Arthritis and gut microbiota dysbiosis)**

Materano Blanco Rosana^{1,2} <http://orcid.org/0009-0007-0953-6230>

¹Médico Internista y reumatóloga. Profesora de la Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

²Servicio de Reumatología. Hospital Central de Maracaibo Dr. Urquinaona.

Recibido: 1 de febrero de 2024

Aceptado: 1 de marzo de 2024

RESUMEN

El estudio de la microbiota desde el inicio de este siglo ha permitido conocer mejor sus características e interrelación con el huésped, y los mecanismos por los que esta favorece o perjudica su salud. Esto ha fortalecido de una manera más clara las hipótesis que datan del siglo XIX en donde se proponía a los microorganismos como causantes de enfermedad autoinmune. En esta revisión se expondrán algunos de los datos que apoyan la alteración de la microbiota, llamada disbiosis con el desarrollo y mayor severidad de artritis reumatoide (AR), y de cómo la renovación del equilibrio de la microbiota mediante estrategias terapéuticas ha demostrado ser favorable en el control de la enfermedad articular.

Palabras claves: Microbiota, artritis, disbiosis.

ABSTRACT

The study of the microbiota since the beginning of this century has strengthened in a way to better understand its characteristics and interrelationship with the host, and the mechanisms by which it favors or harms their health. This has more clearly established the hypotheses dating back to the 19th century in which microorganisms were proposed as causes of autoimmune disease. This review will present some of the data that support the alteration of the microbite, called dysbiosis with the development and greater severity of rheumatoid arthritis (RA), and how the renewal of the balance of the microbiota through therapeutic strategies has proven to be favorable in the control of joint disease.

Key words: Microbiota, arthritis, dysbiosis

Autor de correspondencia: Rosana Materano. Universidad del Zulia, Facultad de Medicina, Escuela de Medicina. Maracaibo, Venezuela, correo electrónico: rosanamaterano@gmail.com



INTRODUCCIÓN

La microbiota está representada por microorganismos que conviven en forma simbiótica con los seres humanos y animales. El término microbiota fue propuesto por el Dr. Joshua Lederberg, quien lo define como la totalidad de las comunidades ecológicas de microorganismos simbióticos, comensales y patógenos (y sus genomas) que comparten nuestro espacio corporal sobre las superficies de la piel y mucosas (1). Esta es influenciada por múltiples factores que incluyen características genéticas del hospedador, edad, sexo, nacimiento por parto o cesárea, lactancia materna, dieta, medicamentos recibidos o la tenencia de mascotas (2). Estas comunidades de microorganismos conviven en equilibrio y cuando este se altera provocará un estado de disbiosis, caracterizado por la sobrepoblación de microorganismos patógenos y/o disminución de microorganismos beneficiosos para el huésped (3).

Lo que se conocía sobre estos microorganismos hasta la década de los noventa era limitado, era llamada flora bacteriana normal, y la caracterización de ésta dependía de técnicas clásicas como cultivos, los que ofrecían las características morfológicas de una pequeña parte (solo el 20% del total de la microbiota), sin aportar elementos que permitieran entender su actividad fisiológica y su interacción con el hospedero (4). Nuevas tecnologías desarrolladas a finales de siglo pasado, principalmente la amplificación del ADNr 16S, han permitido generar un amplio catálogo de comunidades de microorganismos que conviven en el cuerpo humano (5), permitiendo un conocimiento más profundo sobre la expresión de sus genes (metatranscriptómica), proteínas (metaproteómica) y metabolitos (metabolómica) (6). Para tener una idea práctica de la cantidad de microorganismos descritos, si se pesaran sólo los que habitan en el intestino humano podrían pesar 3 libras (1,36kg) representando más de 3 millones de bacterias cuyo genoma supera al del humano en cantidad más de 100 veces (7). Reconocer la cantidad de genes extraños al ser humano a los que está expuesto constantemente permite suponer que la relación entre estos y el sistema inmune del huésped podría en algún momento generar una respuesta, que en personas susceptibles marcaría el inicio de fenómenos de autoinmunidad (8).

La asociación de la microbiota con enfermedades autoinmunes data de finales del siglo XVIII cuando se empieza a describir la relación entre la artritis y periodontitis (1894). A inicios del siglo XIX, Sir William Osler relacionó la artritis reumatoide (AR) con la tuberculosis; en ese momento se propone la Teoría Toxémica que describe que microorganismos intestinales producen sustancias que generan inflamación y en 1916 se describen casos de Artritis Reactiva asociadas a infección urinaria e intestinal. Un largo periodo transcurre hasta que en 1990 se describe en ratas transgénicas HLAB27 el hallazgo más contundente hasta ahora al relacionar la microbiota con enfermedad reumática. Luego de la publicación del término MICROBIOTA, en 2007 se crea por el Instituto Nacional de Salud (INH) el Proyecto para la Microbioma Humana que es seguido por el Consorcio MetaHIT europeo, dos equipos multicéntricos que han permitido ampliar la relación de la microbiota con la salud y enfermedad (9). En esta revisión comentaremos algunos hallazgos que han permitido relacionar la disbiosis con las enfermedades autoinmunes, específicamente la artritis reumatoide (AR).

ESTUDIOS EN ANIMALES QUE DEMUESTRAN CONEXIÓN ENTRE MICROBIOTA INTESTINAL Y ARTRITIS:

Uno de los primeros ensayos que aportaron datos claros sobre la asociación de microbiota y enfermedad reumática fueron los realizados con ratas transgénicas HLAB27. Estas ratas cuando eran mantenidas en jaulas totalmente estériles (libres de microorganismos) se mantenían libres



de artritis, mientras que, al ser expuestas a microorganismos, los macrófagos activos generaban un aumento exponencial de citosinas proinflamatorias (IL23 e IL17) demostrándose en todos los casos a inflamación intestinal. Además, estos modelos de ratas perdían células dendríticas cuya función es mantener la tolerancia a auto antígenos en los nódulos mesentéricos (10). Los ratones knockout para el receptor antagonista de IL1 y los modelos K/BxN de artritis permanecen sanos en ambientes libres de gérmenes. Pero al estar en contacto con *Lactobacillus* y bacterias filamentosas segmentadas desarrollan artritis inflamatoria mediada por una respuesta fuerte del linaje de linfocito TH17 (11-13).

Adicionalmente se han presentado estudios que podrían demostrar que la genética del huésped es determinante para el predominio de algunos microorganismos sobre otros, y que esto podría estar implicado en mayor riesgo de autoinmunidad, uno de los más recientes donde se investigó el microbioma de ratones transgénicos *0401 susceptibles a la artritis y ratones transgénicos *0402 resistentes a la artritis. En el microbioma del ratón *0401 predominaron las bacterias *Clostridium* y la diversidad bacteriana no estuvo influenciada por la edad o el sexo. Mientras que los ratones *0402 resistentes aumentaron sus colonias de *Porphyromonadaceae* y la familia de *Bifidobacterias*, mostrando fuertes influencias de la edad y el sexo. Además, los ratones susceptibles demostraron una mayor permeabilidad de la mucosa intestinal y un perfil transcriptómico del gen TH17 alterado (13).

EVIDENCIA EN HUMANOS EN RELACION A ALTERACION DE MICROBIOTA Y ARTRITIS:

Enfermedad Periodontal:

La enfermedad periodontal es una enfermedad frecuente y se origina por una disbiosis local con aumento de patobiontes (microorganismos patógenos) de la microbiota oral, siendo las más frecuentes *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*). Esto cambia la predominancia habitual de los gérmenes en la boca de especies Gram positivas anaerobias facultativas a comunidades cocos Gram negativos, anaerobios estrictos y espiroquetas (14).

Múltiples estudios han reportado la asociación entre periodontitis y AR, en relación a su aparición e incluso severidad (15). A pesar de que la periodontitis es una enfermedad polimicrobiana, los estudios en AR se han enfocado en *P. gingivalis* por la relación entre alta escala de actividad DAS28 y títulos elevados de anticuerpos contra *P. gingivalis*. Esta bacteria es la única procarionta conocida que posee genes para la síntesis de la enzima peptidylarginina deaminasa (PAD) capaz de convertir los residuos de arginina en citrulina. La citrulinación de las proteínas de la mucosa (vimentina, queratina y alfaenolasa) genera nuevos epítomos que podrían conllevar a pérdida de tolerancia inmune y la formación de autoanticuerpos contra las proteínas citrulinadas (ACPAs) (16).

Los individuos que desarrollan AR y son seropositivos, tienen un período asintomático preclínico largo (3 a 5 años), en donde a pesar de no haber evidencia de artritis tienen niveles elevados de ACPAs IgA medidos en sangre por la presencia de anticuerpos contra CCP (péptido cíclico citrulinado) y de Factor Reumatoide (FR). Los ACPAs tienen una función efectora dentro de la génesis de AR, ya que este tiene alterado el dominio Fc para la galactosilación y la fucosilación con muy bajos residuos de galactosa lo que los haría más autoreactivos. Se ha descrito que la citrulinación asociada a una respuesta inmune local en la enfermedad periodontal, podría generar una respuesta sistémica produciendo inflamación sinovial (17,18).



Una hipótesis alternativa sugiere que el patógeno *A. actinomycetemcomitans* podría ser un disparador de la autoinmunidad en AR gracias a la producción de toxinas productoras de poros, leucotoxina A. Esta sustancia activa la PAD endógena de los neutrófilos por un proceso parecido a la NETosis, favoreciendo la citrulinación de las proteínas. Los anticuerpos anti leucotoxina A son prevalentes en AR y se asocian a la presencia de ACPA y FR (19).

Mucosa intestinal:

La mucosa intestinal es el órgano inmune más grande del cuerpo humano, y en su estructura esta incluidos una gran cantidad de células del sistema inmune innato y adaptativo que se interrelacionan permanentemente con la microbiota intestinal, manteniendo la homeostasis con el huésped (18).

Los pacientes con AR tienen un marcado cambio en su microbiota comparado con los pacientes sanos, y estos cambios son similares a los encontrados en pacientes con AR preclínica (asintomáticos con Anti CCP+ y FR+), con una sobreexpresión de *Prevotella spp* y reducción de *Bacteroides spp*. La *Prevotella copri* (*P. copri*) posee en su estructura un péptido que es susceptible de ser reconocido por el sistema inmune (Pc-p27) y es capaz de estimular respuesta Th1, además de estimular producción de altos niveles de anticuerpos anti Pc-p27 IgA o IgG y aumento de citosinas Th17/Th1(20). El mecanismo por el cual la *P. copri* pudiese provocar inflamación articular es el mimetismo molecular, ya que en estudios murinos se encontró activación de linfocitos T autoreactivos ante un autoantígeno: proteína ribosomal L23a en presencia de *Prevotella* (21). Otros gémenes que han sido descritos como predominantes en cohortes de pacientes con AR son la *Collinsella* y la *Eggerthella*, relacionados con un alto nivel de ACPAs (22).

DE LA INFLAMACION INTESTINAL A LA ARTRITIS:

El aumento de la permeabilidad intestinal que se produce en la mucosa intestinal inflamada, se asocia a aumento de Zonulina, un péptido producido por el epitelio intestinal y secretada al espacio luminal ante la presencia de microbiota disbiótica o gluten (en personas susceptibles) lo que produce un desacoplamiento de las proteínas de unión de las células epiteliales y pérdida de la función de barrera de la mucosa al aumentar su permeabilidad. La Zonulina está aumentada en pacientes con AR temprana o previo al inicio de los síntomas, o con alta actividad de la enfermedad (23,24).

Al producirse la translocación bacteriana se podrían activar los linajes celulares inmunes de la lámina propia y es posible que estas células migren y produzcan artritis. Las células linfoides innatas del grupo 3 (ILC3) que han sido estudiadas en Spa y en enfermedad inflamatoria intestinal (EII), al estar en contacto con productos bacterianos estimulan su maduración, mientras que los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como el butirato la inhiben. Se han descrito ILC3 en tejidos extraintestinales como entesis, sin embargo, no está claro su rol en la AR (25). Las células T invariantes asociadas a la mucosa (MAIT) también responden a productos bacterianos y han sido descritos como promotores de inflamación articular en EII y Spa específicamente en espondilitis anquilosante, productoras de IL17 en estas enfermedades (26). Las bacterias intestinales que forman parte de la microbiota son capaces de regular la activación de las células Th17 y Treg. Las Th17 de la mucosa protegen contra bacterias patógenas y hongos, mientras que las Treg mantienen la tolerancia inmune a los productos dietarios, la microbiota, los autoantígenos y suprime la activación de células T efectoras. En condiciones fisiológicas Th17



y Treg están en equilibrio. Las Th17 de la mucosa producen IL17 e IL23, ambas citosinas importantes en la fisiopatología de artritis inflamatorias. En pacientes con AR temprana se ha detectado aumento de Th17, y este fenómeno es generado por la presencia de ciertas bacterias que tienen el poder de estimular la diferenciación de este linaje como: *Prevotella* y *Collinsella*, favoreciendo los cambios inflamatorios locales y sistémicos. Por el contrario, en presencia de bacterias como *Verrucomicrobias* y *Firmicutes* muestran relación con aumento de Treg. En el plasma y líquido sinovial de los pacientes con AR hay un aumento de células Th17 y una disminución de la actividad de la Treg (27).

Por otro lado, la función protectora de la microbiota está representada por la producción de metabolitos que restablecen la función de barrera intestinal. Las bacterias intestinales producen AGCC tras la digestión de fibra dietaria y carbohidratos, siendo los principales acetatos, propionato y butirato. Los *Bacteroides* producen principalmente acetato y propionato mientras que *Firmicutes* produce butirato. Acetato y propionato son absorbidos y transportados a tejidos distantes, pero butirato tiene su acción en la mucosa intestinal. Este es un metabolito microbiano que incrementa la expresión de las proteínas de unión intercelular del epitelio, restituye las uniones estrechas del epitelio, disminuyendo la permeabilidad intestinal. Además, es la principal forma de energía obtenida de las células epiteliales, ya que gracias a su oxidación producen el 70% del oxígeno consumido por estas (28).

En AR los pacientes con alto número de bacterias intestinales productoras de butirato tienen ACPAs negativo, contrariamente los que tenían bacterias consumidoras de butirato tienen niveles elevados de ACPAs (28). Un efecto similar tiene un metabolito del triptófano (Indol-3-formaldehído), producto del metabolismo bacteriano, que mejora la integridad de la barrera, además de promover la diferenciación de Treg y suprimir Th17 (30). Ambos productos tienen un alto poder antiinflamatorio al limitar el paso de antígenos al espacio subepitelial de la mucosa.

INTERVENCION EN LA DIETA MODIFICA LA MICROBIOTA EN ARTRITIS:

El conocimiento sobre la influencia de la microbiota en la artritis ha abierto la posibilidad de que la intervención sobre la dieta para modificar la microbiota, mejore la actividad de la enfermedad. La administración de probióticos (microorganismos vivos con demostrado beneficio al huésped) no ha demostrado ser útil en el control de la enfermedad articular en pacientes con AR (31). Las dietas Mediterránea y Vegetarianas han demostrado beneficios en la actividad de la AR, en probable relación con su alto contenido de fibra que favorece la producción de butirato (32). El uso del flavonoide natural resveratrol, que ha demostrado mejoría de la actividad de la artritis por la influencia favorable en la microbiota intestinal (33). Múltiples medicamentos utilizados en el tratamiento de la artritis (DMARD) han demostrado normalización de la microbiota en pacientes con AR, favoreciendo el equilibrio entre las especies (34). Se ha descrito uso de medicina herbal china (*Paederia scandens* y *Tripterygium wilfordii*) en estudios murinos y en pacientes con AR con resultados que demuestran que normaliza la microbiota intestinal y mejora la actividad de la enfermedad, sin embargo, los efectos adversos asociados a estas hierbas no han permitido que sea aprobado su uso en EEUU ni Reino Unido (35).

CONCLUSION

El conocimiento de la interrelación de la microbiota con el huésped desde el punto de vista metabólico ha permitido comprender como la disbiosis puede generar enfermedad. El eje que



une el intestino con la articulación en la génesis de artritis está protagonizado por la activación de células inmunes propias de la mucosa tras el contacto con algunos microorganismos, provocando en el huésped: modificación de proteínas propias convirtiéndolas en epítopos, activación de células del sistema inmune que podrían migrar a la articulación y mimetismo molecular iniciando así la enfermedad autoinmune articular. A pesar de esto, no todos los pacientes con artritis tienen las mismas características (sobre todo la producción de anticuerpos ACPA FR o prevalencia de los mismos microorganismos), por lo que esta teoría podría influir en la génesis de la AR de un grupo de pacientes, pero no de todos, al menos no por los mismos mecanismos descritos (36).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lederberg J, McCray A. Ome Sweet 'Omics - A Genealogical Treasury of Words. *The Scientist*. 2001; 15(7): 8-8.
2. Clemente J, Manasson J, Scher J. The role of the gut microbiome in systemic inflammatory disease. *BMJ*. 2018; 360:j5145.
3. Brüssow H. Problems with the concept of gut microbiota dysbiosis. *Microbial biotechnology*. 2020; 13(2):423-434.
4. Eckburg P, Bik E, Bernstein C, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005; 308(5728):1635–1638.
5. Zoetendal E, Akkermans A, Vos W. Temperature Gradient Gel Electrophoresis Analysis of 16S rRNA from Human Fecal Samples Reveals Stable and Host-Specific Communities of Active Bacteria. *Appl Environ Microbiol*. 1998; 64(10):3854–3859.
6. Aguiar V, Huang W, Suarez V, et al. Metatranscriptomics, and metabolomics approaches for microbiome analysis. *Evol Bioinform Online*. 2016; 12(1):5–16.
7. Wang Q, Xu R. Data-driven multiple-level analysis of gut-microbiome-immune-joint interactions in rheumatoid arthritis. 2019; 20(1):124.
8. Honda K, Littman D. The microbiome in infectious disease and inflammation. *Annu Rev Immunol*. 2012; 30(1):759–95.
9. Manasson J, Blank R, Scher J. The microbiome in rheumatology: Where are we and where should we go?. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79(6):727–733.
10. Mielants H, Veys E, De Vos M, Cuvelier C, Goemaere S, De Clercq L et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. I. Clinical aspects. *J. Rheumatol*. 1995; 22(12):2266–2272.
11. Yatsunenko T, Rey F, Manary M, Yatsunenko T, Rey F, Manary M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012; 486(7402):2227.
12. Yang Q, Wang Y, Jia A, Wang Y, Bi Y, Liu G. The crosstalk between gut bacteria and host immunity in intestinal inflammation. 2021; 236(4):2239-2254.
13. Ivanov I, Atarashi K, Manel N et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*. 2009; 139(3):485-498.
14. Maeda Y, Takeda K. Host–microbiota interactions in rheumatoid arthritis. *Experimental & Molecular Medicine*. 2019; 51(12):1-6.
15. Corrêa J, Fernandes G, Calderaro D, Mendonça S, Silva J, Albiero M et al. Oral microbial dysbiosis linked to worsened periodontal condition in rheumatoid arthritis patients. *Scientific reports*. 2019; 9(1):8379.
16. du Teil M, Gabarrini G, Harmsen H, Westra J, van Winkelhoff A, Maarten J. Talk to your gut: the oral-gut microbiome axis and its immunomodulatory role in the etiology of rheumatoid arthritis. *FEMS Microbiology Reviews*. 2019; 43(1):1–18.
17. Lee Y, Lew P, Cheah C, Rahman M, Baharuddin N, Vaithilingam R. Potential mechanisms linking periodontitis to rheumatoid arthritis. *J Int Acad Periodontol*. 2019; 21(3):99-110.
18. Lucchino B, Spinelli F, Iannuccelli C, Guzzo M, Conti F, Franco M. Mucosa–environment interactions in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Cells*. 2019; 8(7):700.



19. Gómez E, Mukherjee A, Darrah E, Andrade F. Rheumatoid arthritis-associated mechanisms of Porphyromonas gingivalis and Aggregatibacter actinomycetemcomitans. *Journal of clinical medicine*. 2019; 8(9):1309.
20. Alpizar D, Lesker T, Gronow A, Gilbert B, Raemy E, Lamacchia, C et al. Prevotella copri in individuals at risk for rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019; 78(5):590-593.
21. Garabatos N., Santamaria, P. Gut microbial antigenic mimicry in autoimmunity. *Front. Immunol*. 2022; 13: 873607.
22. Chiang, H, Li J, Liu C, Liu P, Chen H, Chen Y et al. An association of gut microbiota with different phenotypes in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *J. Clin. Med*. 2019; 8(11):1770.
23. Zaiss M, Taijic N, Sarter K, Azizov V, Bucci L, Luo Y et al. Microbiota-induced intestinal barrier dysfunction precedes the onset of arthritis and allows the shuttling of immune cells from the gut to the joints. 2020; 79:154.
24. Li S, Bostick, J, Zhou L. Regulation of innate lymphoid cells by aryl hydrocarbon receptor. *Front. Immunol*. 2018; 8:1909.
25. Koppejan H, Jansen D, Hameetman M, Thomas R, Toes R, van Gaalen F. Altered composition and phenotype of mucosal-associated invariant T cells in early untreated rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2019; 21(3):1-7.
26. Yang W, Yu T, Cong, Y. CD4(+) T cell metabolism, gut microbiota, and autoimmune diseases: implication in precision medicine of autoimmune diseases. *Precis Clin. Med*. 2022; 5(3):pbac018.
27. He J, Chu Y, Li J, Meng Q, Liu, Y, Jin J, et al. Intestinal butyrate metabolizing species contribute to autoantibody production and bone erosion in rheumatoid arthritis. *Sci. Adv*. 2022; 8(6):eabm1511.
28. Takahashi D, Hoshina N, Kabumoto Y, Maeda Y, Suzuki A, Tanabe H et al. Microbiota-derived butyrate limits the autoimmune response by promoting the differentiation of follicular regulatory T cells. *EBioMedicine*. 2020; 58:102913.
29. Xu H, Pan L, Yu H, Han P, Fu J, Zhang Z et al. Gut microbiota-derived metabolites in inflammatory diseases based on targeted metabolomics. *Front. Pharmacol*. 2022;13:919181.
30. Stone M., Fortin P., Pacheco C, Inman R. Should tetracycline treatment be used more extensively for rheumatoid arthritis? Metaanalysis demonstrates clinical benefit with reduction in disease activity. *J. Rheumatol*. 2003; 30(10): 2112–2122.
31. Aqaeinezhad R, Rahmdel S, Abdollahzadeh S, Zare M, Bazrafshan A, Mazloomi S. The efficacy of probiotic supplementation in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Inflammopharmacology*. 2018; 26:67–76.
32. Häger J, Bang H, Hagen M, French M, Trager P, Sokolova M, et al. The role of dietary fiber in rheumatoid arthritis patients: a feasibility study. *Nutrients*. 2019; 11(10):2392.
33. Alrafas H, Busbee P, Nagarkatti M, Nagarkatti P. Resveratrol modulates the gut microbiota to prevent murine colitis development through induction of Tregs and suppression of Th17 cells. *J. Leukoc. Biol*. 2019; 106(2):467–480.
34. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, Zeller G, Telzerow A, Anderson A et al. Extensive impact of non-antibiotic drugson human gut bacteria. *Nature*. 2018; 555(7628):623–628.
35. Bodkhe R, Balakrishnan B, Taneja V. The role of microbiome in rheumatoid arthritis treatment. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2019; 11:1-16.
36. De Luca F, Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases. *Clinical and Experimental Immunology*. 2019; 195:74–85.