



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**RELACIÓN ENTRE LA MICROBIOTA
INTESTINAL Y LOS PROCESOS
NEURODEGENERATIVOS. ESCLEROSIS
MÚLTIPLE**

Autor: Elena Tessier Núñez

Tutor: Carmina Rodríguez Fernández

Convocatoria: Junio 2018

RESUMEN

La incidencia de las enfermedades neurodegenerativas ha amentado considerablemente en los últimos años. Este es el caso de la esclerosis múltiple, cuya prevalencia e incidencia se han visto duplicadas. Han surgido numerosas hipótesis para tratar de explicar este fenómeno, como la alteración de la microbiota intestinal debido a la dieta moderna rica en grasas o, el uso de antibióticos o alteraciones de la microbiota por una menor exposición a parásitos. Actualmente en el mundo se calcula que 2,3 millones de personas padecen esta enfermedad, y más de 50000 personas en nuestro país.

La esclerosis múltiple es un desorden neurodegenerativo autoinmune en el que el sistema inmunitario reconoce como antígenos a los componentes de la vaina de mielina que rodea los axones, lo que desata una inflamación crónica contra el SNC. Se trata de una enfermedad altamente incapacitante.

En los últimos años, los avances en secuenciación metagenómica, han permitido relacionar la microbiota intestinal humana y su posible implicación en este tipo de patologías. La presencia de bacterias específicas puede afectar al inicio o aparición de la enfermedad, así como a su gravedad y progresión. Su importancia se ha puesto de manifiesto con el descubrimiento del eje microbiota-intestino-cerebro, a través del cual la microbiota intestinal es capaz de establecer una comunicación cruzada con el SNC, participando en estas respuestas inflamatorias o antiinflamatorias.

Esto se puede realizar a través de dos vías, o bien estimulan la producción de Il-10 e Il-4, que son citoquinas antiinflamatorias y que, a su vez, regulan la producción de linfocitos Treg y la función inflamatoria de los leucocitos, o favorecen la diferenciación de los L_TH17 a proautoinmunes, responsables de numerosas enfermedades inflamatorias.

En este trabajo de Fin de Grado se han analizado los últimos conocimientos sobre ese eje microbiota-intestino-cerebro, así como su implicación en la salud y en la enfermedad del individuo. De igual modo, se han revisado los estudios sobre la composición de la microbiota intestinal en individuos con enfermedades neurodegenerativas y su influencia en el curso de las mismas, centrándose en la esclerosis múltiple y en su modelo animal, la encefalitis autoinmune experimental.

Palabras clave: microbiota; microbioma; enfermedades neurodegenerativas; esclerosis múltiple; eje intestino-cerebro.

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES. OBJETIVOS.

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmunitaria del SNC que cursa con una desmielinización de los axones de las neuronas y, en consecuencia, una disfunción neurológica. “Se caracteriza por la aparición de lesiones inflamatorias en la sustancia blanca del SNC que se resuelven dejando una cicatriz gliótica” ^(1,2). Se trata de una patología que afecta fundamentalmente a adultos jóvenes, con mayor incidencia en mujeres que en hombres, viéndose aumentada su prevalencia en los últimos años. En total, afecta a más de 2,5 millones de personas en el mundo ⁽³⁾.

Se trata de una enfermedad de etiología desconocida, aunque está considerada de origen multifactorial, en la que parecen intervenir tanto factores genéticos como ambientales. Dentro de los factores ambientales, se ha demostrado su relación con la exposición al virus Epstein-Barr, al tabaco, la vitamina D o la latitud (la EM es más prevalente en los países de climas templados, aunque se desconocen los motivos). No obstante, hay numerosos factores que se encuentran en estudio actualmente, como son la ingesta de sodio, la vitamina A, el alcohol, la presencia de un IMC elevado en la adolescencia...Uno de los principales factores en estudio es la composición de la microbiota intestinal del individuo ⁽¹⁾.

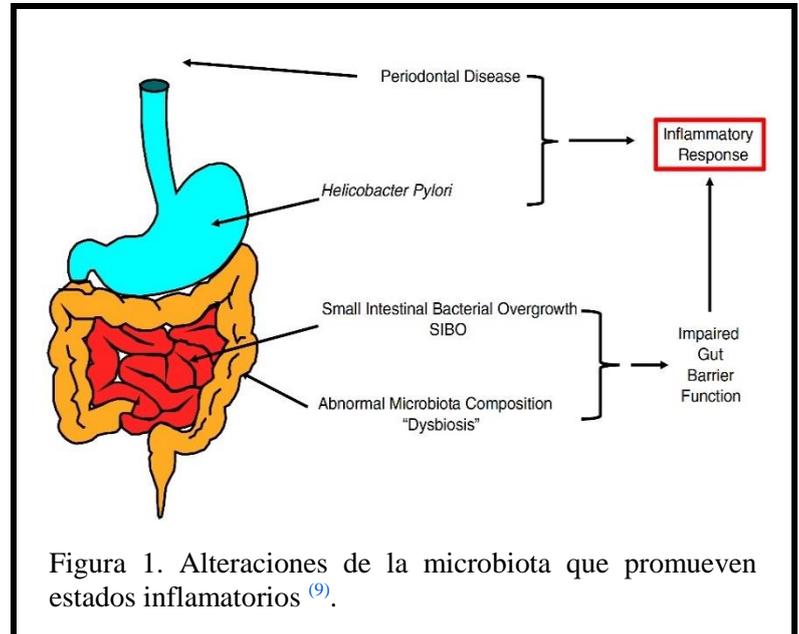
Hasta hace pocos años la microbiología humana se basaba en la identificación de microorganismos aislados a partir de muestras de individuos con infecciones agudas o crónicas ⁽⁴⁾. Gracias a los nuevos avances en las técnicas moleculares para el estudio del microbioma humano, técnicas innovadoras que permiten la secuenciación del metagenoma bacteriano, se han descubierto infinidad de especies y el carácter individualizado que tiene la microbiota intestinal. Es, precisamente este carácter individualizado, el que influye en la predisposición de ciertos individuos a determinadas patologías.

Algunas de estas técnicas son la secuenciación del gen 16S rRNA o la secuenciación masiva (“metagenomic shotgun”), que nos permite analizar todo el material genético contenido en una muestra ^(5,6).

Como se ha mencionado, se presentan grandes variaciones entre unos individuos y otros en la composición de la microbiota intestinal e, incluso, el mismo individuo no presenta una composición constante a lo largo de las distintas etapas de la vida. La composición de la microbiota contribuye al funcionamiento fisiológico normal del

individuo y su alteración condiciona la susceptibilidad frente a distintas enfermedades y procesos inflamatorios (Figura 1). Por este motivo se conoce muchas veces como nuestro “órgano olvidado”, por su contribución a la homeostasis del individuo ^(7,8).

A raíz de este novedoso hallazgo, se comenzó a estudiar la implicación de la microbiota intestinal en enfermedades neurológicas. Esto se fundamenta en el hecho de que determinadas alteraciones de la microbiota pueden predisponer a un estado inflamatorio que puede desencadenar o exacerbar determinadas patologías. En este



tipo de patologías se da un fallo del SI que da lugar a un estado inflamatorio, como en la esclerosis múltiple. Es, precisamente en este campo, en el que se centrará este trabajo.

Los objetivos de este trabajo son:

- Analizar la relación entre la microbiota intestinal humana y el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, como la esclerosis múltiple.
- Identificar las especies asociadas con una mayor incidencia de esclerosis múltiple y la variación de su abundancia relativa.

2. METODOLOGÍA

Se trata de una Revisión Bibliográfica. En su desarrollo se ha analizado información de revistas de divulgación científica y artículos científicos, consultados a partir de distintas fuentes:

PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>)

Med Line (<https://www.nlm.nih.gov/bsd/pmresources.html>)

Web of Science (<https://login.webofknowledge.com>)

Bucea (<http://biblioteca.ucm.es>) Cisne (<http://cisne.sim.ucm.es>)

Google Scholar (<https://scholar.google.co.in/schhp?hl=en>)

Elsevier (www.elsevier.com)

Science Direct (<http://www.sciencedirect.com>)

Las palabras clave de búsqueda fueron: *microbiome, human microbiome, human microbiota, human microbiome neurodegenerative disease, human microbiome sclerosis, multiple sclerosis, gut brain axis, gut microbiome.*

En PubMed: human gut microbiome OR **gut microbiota AND obesity [TI]**; además de:

Review, Free Full text, Clinical trial: ("microbiota"[MeSH Terms] OR "microbiota"[All Fields] OR ("human"[All Fields] AND "microbiome"[All Fields]) OR "human microbiome"[All Fields]) AND ("neurodegenerative diseases"[MeSH Terms] OR ("neurodegenerative" [All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "neurodegenerative diseases"[All Fields])

Además, se han consultado libros de Inmunología, Microbiología y Fisioterapia.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

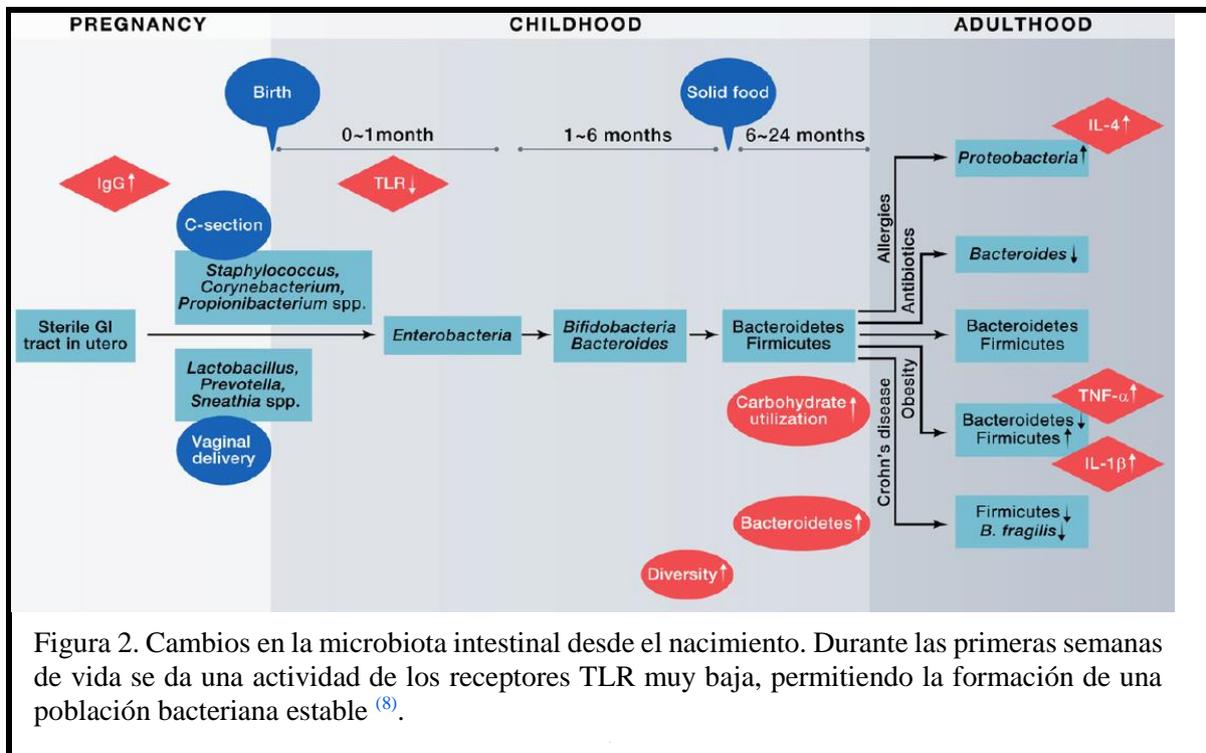
3.1. Microbiota intestinal

El ser humano está considerado un super-organismo debido a la cantidad de hongos, virus y bacterias que habitan en su interior, teniendo de 10 a 100 veces más de células bacterianas que humanas, repartidas en la boca, piel, mucosa genital..., y, sobre todo, en el tracto gastrointestinal ^(1,6).

La composición de la microbiota del intestino humano se conforma fundamentalmente en el primer año de vida, estabilizándose y modificándose posteriormente (Figura 2). Hay más de 1000 genotipos diferentes en la microbiota. Entender los factores que afectan a esta composición es un campo fundamental de investigación en Microbiología ⁽¹⁰⁾.

Una circunstancia que determina la composición de la microbiota intestinal es la duración del embarazo, así como el tipo de parto, si es natural o mediante cesárea. En los partos prematuros se observa la presencia elevada del género *Staphylococcus*. La presencia de este último también aparece elevada en partos realizados con cesárea, junto con *Corynebacterium* y *Propionibacterium*. En cambio, en los partos naturales se aprecia una mayor población de las bacterias presentes en la vagina de la madre, tales como *Lactobacillus* y *Prevotella* ^(7,11).

Otro factor importante es la alimentación del niño en ese primer año de vida. Los bebés que han sido alimentados con leche materna tienen menor riesgo de infecciones y esto se debe, en parte, al aporte de especies microbianas que faltaban en la microbiota del infante.



Estos años iniciales de la infancia son críticos en lo que a alteraciones de la microbiota se refiere, ya que pueden afectar al desarrollo cerebral y a la predisposición a padecer determinadas enfermedades en el futuro ⁽⁹⁾.

Aunque es difícil establecer las causas, esto pone de manifiesto la importancia del ambiente del recién nacido en los primeros años de vida a la hora de desarrollar una microbiota saludable. Hay una serie de bacterias asociadas a salud, como son: *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium* grupo XIVa y IVa, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Lactobacillus* y *Roseburia* ^(1,11).

La presencia de estas bacterias se encuentra condicionada en gran parte por la dieta, además de la edad, enfermedades y tratamientos. Particularmente sensible es la población anciana, en la que los efectos de las alteraciones en la microbiota son más acusados. Si ésta es inadecuada, puede redundar en una disminución de la diversidad microbiana, lo que se asocia a inflamación.

Todavía queda mucho por descubrir en este campo, aunque la diversidad microbiana está asociada por lo general a un estado de salud y una disbiosis o la reducción en la diversidad se asocia con la aparición de desórdenes fisiológicos, tales como la obesidad, diabetes, enfermedades gastrointestinales inflamatorias como la enfermedad de Crohn o enfermedades neurodegenerativas ⁽⁹⁾.

Cambios en la microbiota intestinal, la abundancia o la ausencia de una determinada bacteria parecen alterar el SNC y SNP, sugiriendo una comunicación intestino-SNC bidireccional. Éste, a su vez, mantiene una comunicación bidireccional con el SI constante, lo que lleva a pensar que los cambios en la microbiota pueden tener relación con cambios o alteraciones del SI ^(1,12).

3.2. Funciones de la microbiota intestinal

El concepto de microbiota ha evolucionado desde la percepción de una relación comensalista a mutualista o de simbiosis, que es el término más aceptado a día de hoy, ya que estos microorganismos pueden realizar funciones biológicas de las que carecemos al no estar en nuestro genoma ⁽¹⁾.

Así, la microbiota intestinal humana codifica numerosas funciones que tienen un impacto en la salud o en la enfermedad del individuo. Algunas de estas funciones son: metabolismo de los productos ingeridos en la dieta, transferencia de genes que codifican la resistencia a antibióticos y evasión inmunológica, evitando la colonización e invasión de patógenos y participando activamente en la modulación del sistema inmunitario ⁽¹⁰⁾.

Metabólica. Ciertamente, volviendo a esa idea que se ha mencionado anteriormente, cabe asumir que el metabolismo humano en su totalidad se debe a una amalgama de procesos metabólicos “propios” y procesos metabólicos “microbianos” ⁽⁷⁾. La microbiota intestinal favorece la absorción por parte del epitelio intestinal de vitaminas y minerales esenciales, realiza la digestión de oligosacáridos indigeribles, aportando energía. Además, están implicadas en el metabolismo del colesterol y sintetizan vitaminas K, B2, B7 y C ⁽⁶⁾.

Trófica. En la fermentación de carbohidratos de mala absorción se obtienen ácidos grasos de cadena corta, que tienen una función trófica en el tracto gastrointestinal, modulando la diferenciación celular del epitelio intestinal.

Protectora. Ejercen esta función a través de mecanismos muy variados como la síntesis de péptidos antimicrobianos, la interacción con componentes del epitelio intestinal o mediante una interacción directa con el SI como explicaremos más adelante ⁽⁶⁾.

3.3. Eje intestino-cerebro

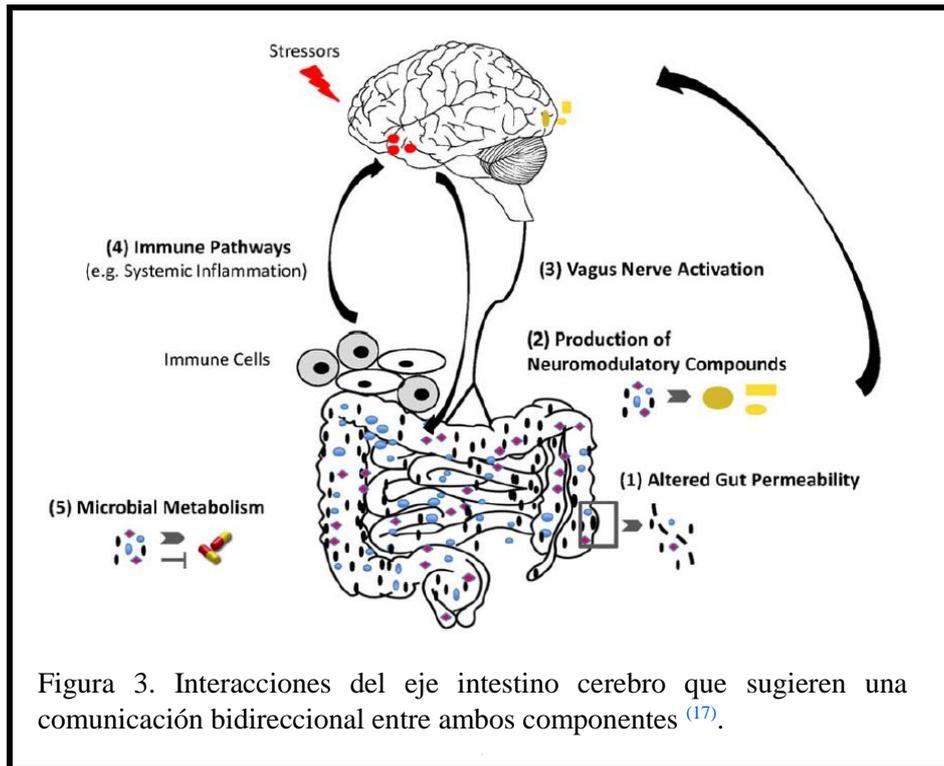
En primer lugar, definamos a qué se refiere el término novedoso, de *eje intestino-cerebro*. El *eje intestino-cerebro* se compone de un sistema bidireccional de comunicación entre el sistema nervioso central y el sistema nervioso entérico, conectando los centros emocional y cognitivo del cerebro con las funciones intestinales periféricas (Figura 3). Este eje resulta fundamental en el mantenimiento de la homeostasis gastrointestinal, pero también afecta a la motivación, percepción del dolor y funciones cognitivas superiores ^(13,14).

Más tarde, se descubrió la importancia de la microbiota en estas interacciones bidireccionales, pasando a conocerse como eje microbiota-intestino-cerebro ⁽¹⁵⁾.

Esta red de comunicación bidireccional engloba al sistema nervioso central, al sistema nervioso autónomo, al sistema nervioso entérico y al eje hipotalámico pituitario adrenal.

Por un lado, las señales procedentes del cerebro pueden modular aspectos motores, sensoriales y secretores del tracto gastrointestinal. De esta manera, controlando estos aspectos, puede influir de forma indirecta en la microbiota intestinal (aumentando la motilidad intestinal, las secreciones o la permeabilidad) ⁽¹⁶⁾.

Por otro lado, esta microbiota se comunica con el cerebro mediante estimulación directa de receptores (por parte de metabolitos microbianos), señalización de células enterocromafines, aferencias a través del nervio vago o mediante la emisión de sustancias inmunomoduladoras, como las hormonas. Asimismo, se puede dar una comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro por medio de las vías inflamatorias, como se expondrá más adelante. Por último, esta microbiota puede metabolizar xenobióticos y alterar el funcionamiento neurológico ^(6,17).



Estas señales pueden afectar a la morfología cerebral, alterar los niveles de neurotransmisores como el GABA o la serotonina, modificar la expresión de receptores de serotonina 5-HT₁ o dar lugar a cambios en las proteínas que regulan el desarrollo y función de las sinapsis neuronales ^(1,6). Las bacterias comensales producen numerosas moléculas neurológicamente activas, entre las que destacan la serotonina, acetilcolinas, melatonina, histamina y GABA. Si se produce una variación en la producción de dichas moléculas, se producirán alteraciones en el SNC ⁽¹⁸⁾.

De igual manera, se ha relacionado la microbiota con el desarrollo cerebral en las primeras etapas de la vida. De esta manera, en estudios con ratones libres de microorganismos se observa una disminución en la memoria, asociada a una menor liberación del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) ^(1,16).

Es importante destacar la función de la microbiota en el desarrollo del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA), integrado en este sistema bidireccional de comunicación. Este eje está directamente implicado en la respuesta del organismo frente al estrés (Figura 4), habiéndose descubierto en estudios con ratones libres de bacterias, que éstos poseen menores niveles de ansiedad y, una respuesta aumentada al estrés, con niveles más elevados de ACTH y cortisol. Esta respuesta exagerada al estrés revertía al colonizar el intestino con bacterias comensales ^(16,18).

Otra prueba adicional de la importancia de la microbiota en la regulación del estrés se halló en un estudio con ratones, observando que al administrarles *Lactobacillus rhamnosus* se reducían los niveles de corticoesterona originados por el estrés y tenían menores niveles de ansiedad. Este último efecto parece ser producido por medio del nervio vago ⁽¹⁹⁾.

Estos nuevos hallazgos concuerdan con la alta co-morbilidad entre desórdenes psiquiátricos como la depresión (producida en numerosas ocasiones por altos niveles de estrés) y desórdenes gastrointestinales como el colon irritable o trastornos inflamatorios intestinales. Además, se están relacionando las alteraciones en la microbiota con la aparición de diversos síndromes psiquiátricos, como el autismo, apoplejías y esquizofrenia, existiendo una co-morbilidad entre síndromes gastrointestinales y alteraciones en la microbiota intestinal y la aparición de los mismos ^(14,20,21).

Por todo ello, recientemente se están investigando nuevas terapias que modulen la microbiota intestinal, aunque se ha visto que uno de los factores críticos es la dieta y el estado nutricional del individuo ⁽²²⁾.

En resumen, el eje microbiota-intestino-cerebro consiste en una comunicación bidireccional estrecha entre estos órganos, es fundamental en el mantenimiento de la homeostasis del organismo y, por tanto, es crucial en el mantenimiento de la salud y en la enfermedad ⁽¹¹⁾. Como consecuencia de esta relación tan estrecha entre cerebro e intestino la microbiota intestinal se ha presentado como una herramienta potencial en el diagnóstico y como objetivo terapéutico en numerosos desórdenes del SNC, como la enfermedad de Parkinson, el Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica, los procesos de adicción a las drogas, la esquizofrenia y la esclerosis múltiple, ya que la alteración de cualquier órgano de este eje produce la alteración del resto ^(9,15).

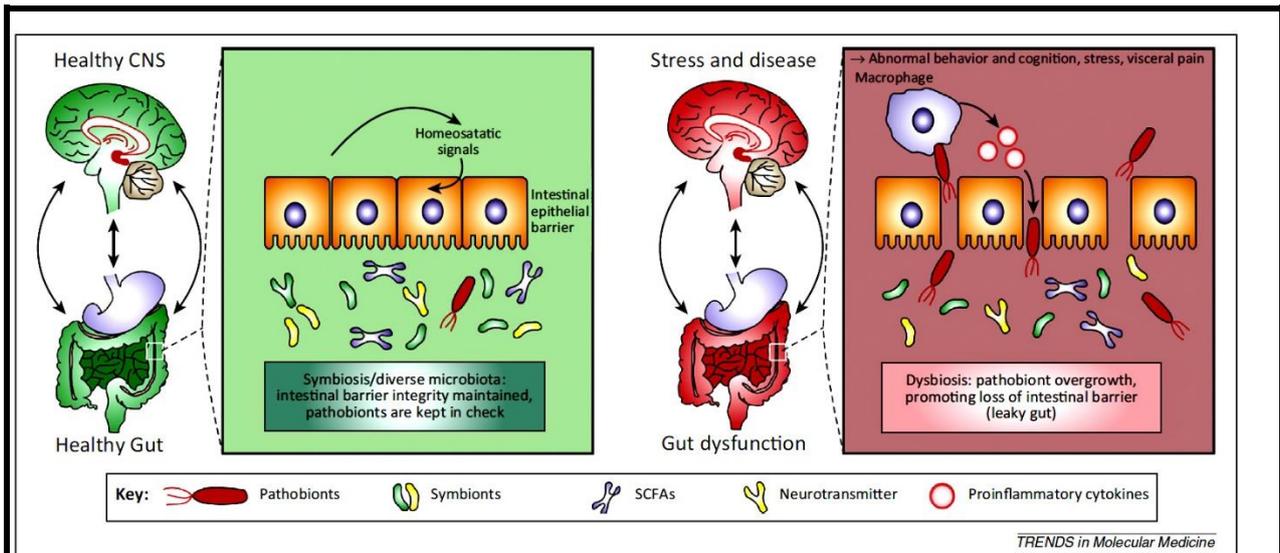


Figura 4. Comunicación del eje microbiota-intestino-cerebro en la salud y en la enfermedad. En situaciones de estrés o enfermedad se da una disbiosis que altera la señalización normal y conlleva consecuencias sobre las funciones del SNC, generando diversas enfermedades ⁽¹¹⁾.

3.4. La microbiota y la respuesta inmunitaria

La microbiota intestinal interactúa con el SI proveyendo señales que ayudan en la maduración de las células inmunitarias y en el desarrollo normal de sus funciones.

Parece ser, que tanto la respuesta inmunitaria innata como la adaptativa precisan de señales cruzadas con la microbiota para su activación. Por un lado, estimula la respuesta innata a través de la activación de receptores TLR y NLR y, la adaptativa, a través de la secreción de péptidos antimicrobianos, mucinas e IgA. Consecuentemente, en los ratones libres de microorganismos (que carecen de biota intestinal), se observa un drástico descenso en los niveles secretados de IgA así como defectos en el desarrollo de los tejidos linfoides asociados al intestino, deficiencias en la maduración de las placas de Peyer y en nódulos linfáticos mesentéricos. Adicionalmente, se ha demostrado que las bacterias comensales a través de los TLRs son importantes en la supresión de la respuesta inflamatoria y en la inducción a la tolerancia inmunológica ^(1,8).

La microbiota es fundamental en la activación de las células de la microglía (células del SNC con capacidad fagocitaria) y se cree que la manipulación de esta microbiota intestinal, especialmente de las bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta, puede regular la activación de las células inmunitarias (Figura 5)⁽¹²⁾. Esto es, debido en parte, a su función en el desarrollo de células T efectoras, como son los

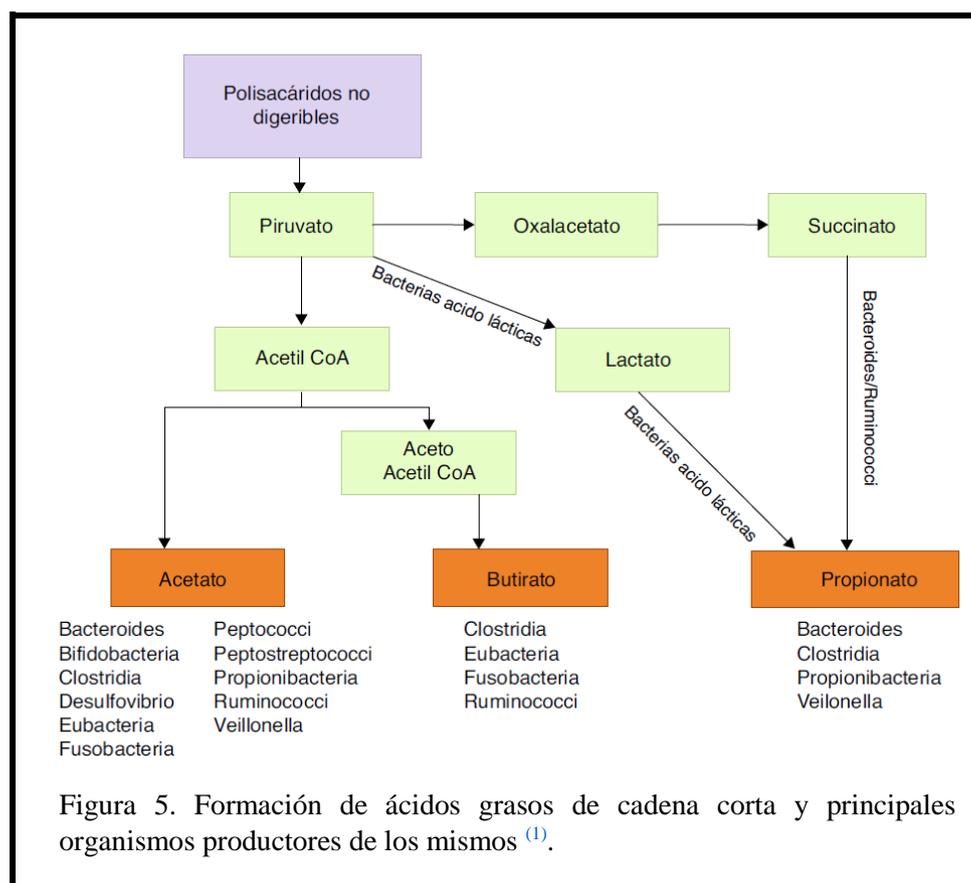
linfocitos Th17 y T_{REG}. Estos están directamente implicados en la respuesta inmunitaria y en su regulación y, por ende, en las enfermedades autoinmunes y en la esclerosis múltiple.

Se ha propuesto que la microbiota se encuentra además implicada en la transición de linfocitos Th17 estacionarios a Th17 pro-autoinmunes, que son los que producen IFN- γ , favoreciendo un ambiente inflamatorio intestinal. La colonización por bacterias simbióticas segmentadas filamentosas (SFB) induce la diferenciación de células Th17 en el intestino e influye en la actividad Th17 proautoinmune ^(1,23).

Sin embargo, no solo la microbiota comensal interacciona con el SI. En enfermedades autoinmunes se ha observado la presencia de determinadas bacterias que inducen una situación inflamatoria. Así, en la esclerosis múltiple las especies *Akkermansia muciniphila* y *Acinetobacter calcoaceticus* aparecen de forma característica en pacientes enfermos frente a individuos sanos, pudiendo ser utilizadas como elemento diferenciadores. Se ha descrito que ambas especies inducen respuestas pro-inflamatorias en células mononucleares en sangre periférica ⁽²³⁾.

Además, la microbiota también es importante en el desarrollo y regulación de los linfocitos Treg, encargados de controlar la inflamación producida por estímulos microbianos. Esta función la realiza a través de la Il-10, como se verá más adelante.

Por último, y siguiendo la participación en la respuesta antiinflamatoria, la microbiota interviene en el balance del sistema inmunitario hacia un estado antiinflamatorio, a través de los ácidos grasos de cadena corta, que genera mediante la fermentación de carbohidratos no digestibles, dando acetato, propionato o butirato (Figura 5). El butirato especialmente, promueve la producción de Il-4 e Il-10 por parte de monocitos CD3 activados, reduce la adherencia de los leucocitos al endotelio vascular, provoca la apoptosis de los linfocitos T e inhibe las señales producidas por el IFN- γ . Estos hechos concuerdan con la disminución de las poblaciones productoras de butirato en pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn ⁽¹⁸⁾.



3.5. Microbiota y enfermedades neurológicas autoinmunitarias. Esclerosis múltiple.

3.5.1. Esclerosis múltiple. Diagnóstico y tratamiento.

La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica que conduce a una discapacidad sustancial en la mayoría de los pacientes. De hecho, es la segunda causa de discapacidad en adultos jóvenes. Tiene una expectativa de vida prolongada, se calcula que viven 6 años menos que la población sana, lo que da lugar a una larga evolución de la enfermedad. La fase inicial se caracteriza por la presencia de brotes o recaídas, seguida de una fase posterior en la que aparece una discapacidad progresiva que puede afectar al habla, a la capacidad de realizar movimientos coordinados, la masticación y deglución de alimentos, entre otros... ^(1,24)

La complejidad y diversidad etiológica de la EM hace difícil su diagnóstico, confundándose en numerosas ocasiones con otras patologías. Su diagnóstico primario se realiza fundamentalmente en base al cuadro clínico del paciente, detectándose un conjunto de síntomas que hace sospechar de esta enfermedad, como pueden ser la falta

de coordinación y equilibrio, debilidad muscular, dificultad para memorizar, entumecimiento, pinchazos, sensación de debilidad muscular, pérdida de sensibilidad momentánea en las extremidades...

La inflamación del SNC en pacientes con EM está mediada fundamentalmente por células T helper tipo 1 (Th1) y Th17, que producen citoquinas pro-inflamatorias que, en última instancia, provocan la infiltración de monocitos y macrófagos, con el consecuente daño a la barrera hematoencefálica y axonal ⁽²⁵⁾.

Para su tratamiento se recurre al empleo de inmunosupresores. Éstos tienen un abanico muy amplio de acción, desde corticoesteroides con acción antiinflamatoria e inmunosupresora, hasta citostáticos que suprimen la multiplicación de LT. No obstante, los tratamientos más novedosos consisten en el empleo de anticuerpos, como pueden ser el ac anti-VLA-4 o el uso de IFN β . Aun así, mejorar la calidad de vida de estos pacientes sigue siendo una tarea pendiente, ya que es muy difícil su diagnóstico prematuro y su tratamiento tampoco evita la aparición de brotes ^(26,27).

Precisamente debido a estos factores, el hallazgo de la posible implicación de la microbiota intestinal en la aparición y desarrollo de estas enfermedades neurodegenerativas, abre un marco de investigación puntero que supone un halo de luz para estas patologías que, a día de hoy, no tienen cura.

3.5.2 Microbiota y encefalomiелitis experimental autoinmunitaria (EAE)

La esclerosis múltiple tiene su inicio en una respuesta aberrante por parte de los linfocitos T frente a determinados antígenos de la mielina. Uno de los factores condicionantes de esta enfermedad, tanto para aumentar su susceptibilidad, como para disminuirla, parece ser la composición de la microbiota intestinal ⁽²⁾. Su diversidad y composición se ha relacionado con determinadas infecciones, como la infección por *Helicobacter pylori* y los desórdenes neurodegenerativos como la enfermedad de Parkinson ⁽⁹⁾.

El esquema general propuesto, por el cual se inicia esta patología (EAE), consistiría en la activación del sistema inmunitario por parte de la microbiota, debido a una barrera intestinal defectuosa. Posteriormente, se daría una respuesta inflamatoria sistémica que dañaría la barrera hematoencefálica y promovería la inflamación neuronal y, en última instancia, un daño neuronal y su degeneración. Estos efectos se ven

exacerbados por la presencia de los efectos pro-inflamatorios de una dieta pobre y por las consecuencias inmunológicas asociadas a la edad (aumento del estrés oxidativo, disminución de los neurotransmisores) ⁽⁹⁾.

De hecho, se ha descubierto que la presencia de una dieta rica en grasas, hipercalórica, con alto contenido en sal, carnes rojas y bebidas azucaradas, conjuntamente con la falta de ejercicio físico aumenta la biosíntesis de moléculas proinflamatorias ⁽²⁸⁾.

La encefalomiелitis experimental autoinmune (EAE) consiste en una enfermedad autoinmune mediada por células T CD4 y se utiliza como modelo de estudio en investigación inducido en ratones. Se ha aceptado como una enfermedad de referencia para estudios *in vivo* dirigidos a estudiar la fisiología y tratamiento de la EM. Dicha patología se puede inducir en ratones administrando antígenos de la vaina de mielina con adyuvantes, que ayudan a la activación de células T helper ^(25,29).

Las primeras revelaciones que relacionaron los factores microbianos intestinales con la prevención o tratamiento de la EAE, se obtuvieron en un estudio mediante vacunación con el factor antigénico de las fimbrias y la colonización de *Escherichia coli* enterotoxigénico. Se observó que los ratones que recibían dicha vacuna padecían formas más leves de la enfermedad, concluyendo que la vacuna tenía propiedades antiinflamatorias. Por medio de los linfocitos TregFoxP3⁺, se daba una disminución de la secreción de IFN- γ , en combinación con un aumento de IL-4, IL-10, IL-13 y TGF- β ⁽¹⁾.

Adicionalmente, se constató que la administración oral de probióticos, con las cepas de *Lactobacillus casei* y *Bifidobacterium animalis* aumentaba la producción de IL-10, reduciendo los niveles de IFN- γ , TNF α e IL-17 y los síntomas de la enfermedad ⁽⁷⁾. El siguiente avance consistió en demostrar la implicación directa de la microbiota en su conjunto, con la EAE. Esto se hizo en numerosos estudios mediante la administración de antibióticos, observando una clara mejoría en la EAE.

Un paso fundamental constatar que la modificación de la microbiota en una fase temprana tras la aparición de la enfermedad marcaba la progresión de la misma, así como su severidad ⁽³⁰⁾.

La lista de microorganismos que influyen en la progresión o aparición de la enfermedad es muy larga, pero cabe mencionar los descubrimientos realizados con el polisacárido A de la cápsula de *Bacteroides fragilis*, “que promueve una expansión de LT

CD4 CD39⁺, y que este CD39 confiere un fenotipo inmunomodulador a linfocitos T en global y a los TregsFoxp3⁺ en particular” (Figura 6). “En un experimento realizado con ratones, aquellos reconstituidos con cepas productoras de PSA mantenían resistencia a la EAE y tenían un mayor ratio de conversión en linfocitos TregFoxp3⁺ productores de IL-10” (1).

Intervención	Resultado	Respuesta inmune	
Administración de CFA/1 de <i>E. coli</i>	Mejoría clínica Mejoría histológica	Disminución de linfocitos T productores de IFN- γ Aumento de secreción IL-4, IL-10, IL-13 y TGF- β	81-84
Tratamiento con antibióticos	Mejoría clínica	Disminución de IL-6, IL-13 IL-17, IFN- γ y TNF- α Aumento de Treg y B CD5 ⁺ Disminución de Th17	85-86
Administración de <i>B. fragilis</i> /PSA oral	Mejoría clínica	Aumento de linfocitos TregFoxp3 ⁺ , CD103 ⁺ , CD 39 ⁺ Aumento de IL-10	87-90
Ratones libres se gérmenes	Mejoría clínica	Disminución de IFN- γ , IL-17 ^e Disminución de Th1, Th17 Aumento de Treg	91-92
Colonización con la BFS	Empeoramiento clínico	Aumento de IL-17 Aumento de Th17	91
Administración de <i>P. acidilactici</i>	Mejoría clínica Mejoría histológica	Aumento de IL-10 Disminución de IL-17, IFN- γ Aumento de Treg	93
Administración de <i>C. kefir</i>	Mejoría clínica	Aumento de CD103 ⁺ y Treg Alteración de la microbiota Descenso de IL-6	94
Administración de probióticos	Mejoría clínica	Aumento de Treg FoxP3 ⁺ Aumento de IL-4, IL-10 y TGF- β 1	96-98

Figura 6. Estudios de influencia de la microbiota en la encefalitis autoinmune experimental (1).

3.5.3. Efectos de la microbiota intestinal en la Esclerosis Múltiple

En los últimos años, numerosos grupos de investigación han caracterizado la microbiota intestinal de los pacientes con esclerosis múltiple. Los pacientes mostraron una disbiosis microbiana, frente a la microbiota en individuos sanos (30). Así, por ejemplo, el género *Parabacteroides* aparece disminuido en individuos en la fase de brotes, siendo identificado como un posible microorganismo beneficioso que podría tener una función protectora en esta fase (23). Asimismo, aparece disminuida la abundancia de *Prevotella* en individuos en la fase de brotes, aumentando tras recibir un tratamiento modificador de la enfermedad, por lo que se ha sugerido su posible carácter antiinflamatorio (2). Estos constituyen sólo algunos ejemplos, junto con la disminución de la abundancia de *Adlercreutzia* y *Collinsella* en pacientes con EM.

Las infecciones por *Candida*, por el contrario, han demostrado provocar una mayor susceptibilidad a padecer EM ⁽³¹⁾.

Estudio	Muestra	Resultados	
Casos control	30 pacientes EM 31 sujetos control	Mayor proporción de <i>C. perfringens</i> tipo A en sujetos sanos (50% vs 23%)	102
Casos control	53 pacientes con EM 44 sujetos control	Aumento en EM de <i>Methanobrevibacteriaceae</i> y disminución de <i>Butyrivimonas</i> y <i>Lachnospiraceae</i> , aumentado en pacientes que recibían tratamiento	103, 105
Casos control	7 pacientes con EM 8 sujetos control	Diferencias en <i>Firmicutes</i> , <i>Bacteroidetes</i> y proteobacterias sin alcanzar significación estadística	104
Casos control pediátrico	20 pacientes con EM 16 sujetos control	Aumento en los casos en <i>Shigella</i> y <i>Escherichia</i> Disminución en <i>Eubacterium rectale</i> y <i>Corynebacterium</i>	106
In vitro		Inducción de linfocitos Treg CD39 ⁺ y de IL-10 por el PSA de <i>B. fragilis</i>	105
Casos control en mujeres	4 pacientes con EM 7 sujetos control	Disminución en <i>Faecalibacterium</i> en los pacientes con EM. Diferencias en los tratados con AG en <i>Bacteroidaceae</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Lactobacillaceae</i> , <i>Clostridium</i> y otros clostridiales	107

Figura 7. Influencia de la microbiota en la esclerosis múltiple ⁽¹⁾.

Un hallazgo que, sin duda alguna, abre nuevas líneas de investigación, es el de la implicación de los linfocitos B en la patogénesis de la enfermedad, valorando futuras líneas de tratamiento con modulación de dichas células. Se reparó en que en ratones con EAE tratados con antibióticos (con formas más leves de la enfermedad) se daba una inducción de una subpoblación L_B CD5⁺, responsable de la resistencia frente a la enfermedad. Estas células B producían Il-10 ^(1,32,33).

Como consecuencia de estos avances, se han propuesto nuevas líneas de tratamiento, control y prevención de la EM. Algunas de estas consisten en la modificación de la dieta, otras realizan una terapia con helmintos, trasplante de heces de personas sanas o mediante el PSA de *Bacteroides fragilis*. La terapia con helmintos se basa en la polarización de Th1 a Th2 del fenotipo de las células T y en el incremento que estos producen en la cantidad de linfocitos Treg para conseguir la tolerancia al helminto. El trasplante de heces podría ser eficaz en el restablecimiento de la microbiota tras una terapia con antibióticos, supliendo esa depleción de bacterias productoras de butirato observada en individuos con EM ⁽³⁴⁾.

4 Conclusiones

- En los últimos años, gracias a los avances en secuenciación molecular y metagenómica se ha profundizado considerablemente en el conocimiento de la microbiota intestinal, poniendo de manifiesto sus importantes funciones en numerosos procesos patológicos, regulando el sistema inmunológico.
- La microbiota intestinal parece ser esencial en el desarrollo, tratamiento y prevención de la esclerosis múltiple.
- Los estudios experimentales en modelos animales con encefalomiелitis experimental autoinmunitaria abren nuevas perspectivas de tratamiento en el ser humano. Futuras líneas de investigación permitirían identificar los cambios de especies bacterianas relacionadas con la EM y determinar su implicación en este proceso.
- Actualmente existen cuatro propuestas de líneas terapéuticas futuras: la dieta, la terapia con helmintos, el trasplante de heces y la terapia con el polisacárido A de la cápsula de *Bacteroides fragilis*.
- Estos nuevos hallazgos han permitido el desarrollo, conocimiento y utilización de probióticos y prebióticos que, no sólo han demostrado ser eficaces frente a determinadas patologías de carácter intestinal, sino que abren la puerta a la prevención y tratamiento de enfermedades que hasta el día de hoy no tenían un tratamiento eficaz.

5 Bibliografía

1. Castillo-Álvarez F., Marzo-Sola M.E. Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la esclerosis múltiple. *Neurología*. 2015. 32(3), 175-184.
2. Sahi S.K., *et al.* Gut microbiome in multiple sclerosis: The players involved and the roles they play. *Gut microbes*. 2017. 0, 1-9.
3. Mangalam A., *et al.* Human Gut-derived commensal bacteria suppress CNS inflammatory and Demyelinating Disease. *Cell Reports*. 2017. 20, 1269-1277.
4. Blum H.E. The human microbiome. *Advances in Medical Sciences*. 2017. 62,141-420.
5. Berer K., *et al.* Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *PNAS*. 2017. 114, 10719-10724

6. Aziz Q, *et al.* Gut microbiota and gastrointestinal health: current concepts and future directions. *Neurogastroenterology Motility*. 2013. 25, 4-15.
7. Adamczyk-Sowa M., *et al.* Does the Gut Microbiota Influence Immunity and Inflammation in Multiple Sclerosis Pathophysiology? *Journal of Immunology Research*. 2017. 1-14.
8. Clemente J.C., Ursell L.K. *et al.* The impact of the gut microbiota on human health: an integrate view. *Cell*. 2012. 148, 1258-1270.
9. Quigley, E.M.M. Microbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerative Diseases. *Current Neurology Neuroscience Rep*. 2017. 17, 94 (1-9).
10. Moore A.M., *et al.* Functional metagenomic investigations of the human intestinal microbiota. *Frontiers in Microbiology*. 2011. 2, 1-8.
11. Borre Y.E., *et al.* Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends in Molecular Medicine*. 2014. 20, 509-518.
12. Westfall S., *et al.* Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cellular and Molecular Life Science*. 2017. 74, 3769-3787.
13. Dinan T.G., *et al.* Collective unconscious: How gut microbes shape human behavior. *Journal of Psychiatric Research*. 2015. 63, 1-9.
14. Cryan J.F., O'Mahony S.M. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterology and Motility*. 2011. 23, 187-192.
15. Zhu X., *et al.* Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system. *Oncotarget*. 2017. 8 (No. 32), 53829-53838.
16. Carabotti M., *et al.* The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of Gastroenterology*. 2015. 28, 203-209.
17. Tremlett H., Bauer K.C. *et al.* The gut microbiome in human neurological disease: a review. *American Neurological Association*. 2017. 81, 369-382.
18. Bhargava P., Mowry E.M. Gut microbiome and multiple sclerosis. *Curr Neurology Neuroscience Rep*. 2014. 14, 492-500.
19. El Aidy S., *et al.* Gut Microbiota: The Conductor in the Orchestra of Immune-Neuroendocrine Communication. *Clinical Therapeutics*. 2015. 37, 954-967.
20. Golubeva A.V., Joyce S.A, *et al.* Microbiota-related Changes in Bile Acid & Tryptophan Metabolism are Associated with Gastrointestinal Dysfunction in a Mouse Model of Autism. *EBioMedicine*. 2017. 1-13.

21. Kelly J.R., *et al.* Brain-gut-microbiota axis: challenges for translation in psychiatry. *Annals of Epidemiology*. 2016. 26, 366-372.
22. Sandhu K.V., *et al.* Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. *Translational Research*. 2017. 179, 223-244.
23. Cekanaviciute E., *et al.* Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *PNAS*. 2017. 114, 10713-10718.
24. Hemmer B., *et al.* Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2015. 14(4), 406-419.
25. Dopkins N., *et al.* The role of gut microbiome and associated metabolome in the regulation of neuroinflammation in multiple sclerosis and its implications in attenuating chronic inflammation in other inflammatory and autoimmune disorders. *Immunology*. 2018. 1-8.
26. Fainboim, L. and Geffner, J. Introducción a la inmunología humana. Buenos Aires: Médica Panamericana. 2013. 533-550.
27. Sastre Garriga J., Montalban X. Anticuerpos monoclonales en desarrollo en esclerosis múltiple. *Neurología*. 2011. 26, 556-562.
28. Riccio P, Rocco R. Nutrition facts in multiple sclerosis. *American Society of Neurochemistry*. 2015. 1-20.
29. Wekerle H. Brain Autoimmunity and Intestinal Microbiota: 100 Trillion Game Changers. *Trends in Immunology*. 2017. 38 (7), 483-497.
30. Colpitts S.L., *et al.* A bidirectional association between the gut microbiota and CNS disease in a biphasic murine model of multiple sclerosis. *Gut Microbes*. 2017. 0, 1-13.
31. Benito-León J., Domingo-Santos A. Gut microflora and multiple sclerosis. *Journal of Neurological Sciences*. 2016. 368, 254.
32. Selmi C. Autoimmunity in 2016. *Clinic Rev Allergology Immunology*. 2017. 53. 126-139.
33. Fleck A.K., *et al.* Gut–CNS-Axis as Possibility to Modulate Inflammatory Disease Activity-Implications for Multiple Sclerosis. *Internal Journal of Molecular Sciences*. 2017. 18, 1526-1544.
34. Budhram A., *et al.* Breaking down the gut microbiome composition in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017. 23(5), 628-636.