



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO
APLICACIONES FARMACOLÓGICAS DE LA
MICROBIOTA

Autor: Jorge Morais Pacheco

Tutor: Luis Miguel Bedoya Del Olmo

Convocatoria: Junio 2018

Índice:

Resumen

1. Introducción.....	4
2. Objetivos.....	8
3. Metodología.....	8
4. Resultados y discusión.....	9
5. Conclusiones.....	15
6. Bibliografía.....	16

Resumen:

El microbioma es el conjunto de microorganismos que habitan en el tracto digestivo, sus genes y los metabolitos secundarios producidos por los mismos. Estos microorganismos actúan en simbiosis con el cuerpo humano, teniendo relación con multitud de funciones, entre ellas la estimulación del sistema inmune. Por ello, se cree que puede utilizarse como tratamiento de muchas patologías, incluyendo las enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple.

En este trabajo se estudia la posible relación entre el microbioma y la salud del ser humano. Además, se indaga en la etiología y el desarrollo de las enfermedades autoinmunes y el papel que ejerce la microbiota en su desarrollo, así como sus posibles aplicaciones terapéuticas.

Para ello, se utiliza un estudio piloto en el que se observa cómo la actividad de la esclerosis múltiple se podría ver afectada por patrones dietéticos que influyesen en el desarrollo de la microbiota. En él se estudian dos muestras de pacientes que siguen unos regímenes dietéticos diferentes y se analizan sus índices inmunitarios, parámetros clínicos y microbiotas intestinales.

Palabras clave: Microbioma; Enfermedades autoinmunes; Esclerosis múltiple.

Abstract:

The microbiome is the group of microorganisms which habitate the digestive tract, its genes and the secondary metabolites produced by themselves. These microorganisms work in symbiosis with the human body, establishing relations with multiple functions, such as stimulating the immune system. That's the reason it is believed that it can be used as treatment for many pathologies, including immune diseases, like multiple sclerosis.

On this assignment, it is studied the possible connection between the microbiome and human health. Besides, this investigates the ethiology and development of immune diseases as the possible therapeutical appliances from the microbiote point of view.

We have used a pilot study in which is observed how the activity of multiple sclerosis could be compromised by dietetic patterns that may affect the microbiote growth. Two samples of patients that follow different dietetic patterns have been studied and analyzed their immunity indexes, clinic parametres and intestinal microbiotes.

Key words: Microbiome, Immune diseases, Multiple sclerosis.

1. Introducción:

Cuando se habla del ser humano, se tiende a pensar en éste como si fuese una sola entidad, un solo ser vivo. Pero nada está más lejos de la realidad. Cada uno de nosotros posee una gran cantidad de microorganismos que establecen una relación de simbiosis con nuestro organismo. Nosotros les aportamos cobijo y nutrientes y ellos provocan en nuestro cuerpo muchos efectos beneficiosos que facilitan su buen funcionamiento. Para poder entenderlo, es conveniente aclarar algunos conceptos: ¿Qué es y por qué está formada la microbiota? ¿En qué se diferencia del microbioma? ¿Qué efectos positivos puede tener el buen desarrollo de estos microorganismos en nuestra salud?

La *microbiota* es el complejo ecosistema de microorganismos que habitan en el tracto digestivo humano. Se podría decir que los seres humanos somos “superorganismos” gobernados, en parte, por la gran cantidad de microorganismos que hospedamos en nuestro interior¹. Se calcula que, únicamente en el intestino grueso de los mamíferos, la cifra de microorganismos supera los 10^{12} - 10^{14} , un número que supera incluso al de células humanas². Esta microbiota está constituida por bacterias, arqueas, eucariotas, hongos y virus. Si además se tienen en cuenta los genes y los metabolitos producidos por éstos, entonces se habla de *microbioma*.

Hasta la fecha, el Proyecto del Microbioma Humano ha conseguido identificar aproximadamente el 30% de la microbiota intestinal³. Hoy en día, las especies consideradas como bacterias asociadas a la salud son: *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium* (grupo XIVa y IVa, las cuales son productoras de butirato), *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Lactobacillus* y *Roseburia*⁴. En los adultos, los filotipos predominantes son *Bacteroidetes* (25%), *Firmicutes* (60%)⁵ y en menor medida, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* y *Fusobacteria*.

Al comparar la microbiota de distintas zonas del cuerpo, se comprueba que las bacterias que habitan en cada zona son diferentes, al igual que también se observan diferencias si se compara la microbiota en hombres y en mujeres. Cada persona presenta en su organismo una microbiota intestinal única, con una gran variabilidad en su composición entre los distintos individuos. Antes de nacer, cuando el feto aún se encuentra en el interior del útero, el tracto gastrointestinal es estéril, y durante los tres primeros años de vida se coloniza y se estabiliza completamente. Esta colonización depende de diversos factores:

- La madre: Dependiendo del tipo de parto, la microbiota procedente de diferentes zonas del cuerpo de la madre colonizará el tracto del recién nacido (Figura 1). Además, la lactancia tendrá una gran influencia en la microbiota del bebé. Por ejemplo, la microbiota de los bebés amamantados estará dominada principalmente por Bifidobacterias, y será diferente a la de los bebés alimentados por fórmulas preparadas para lactantes⁷.

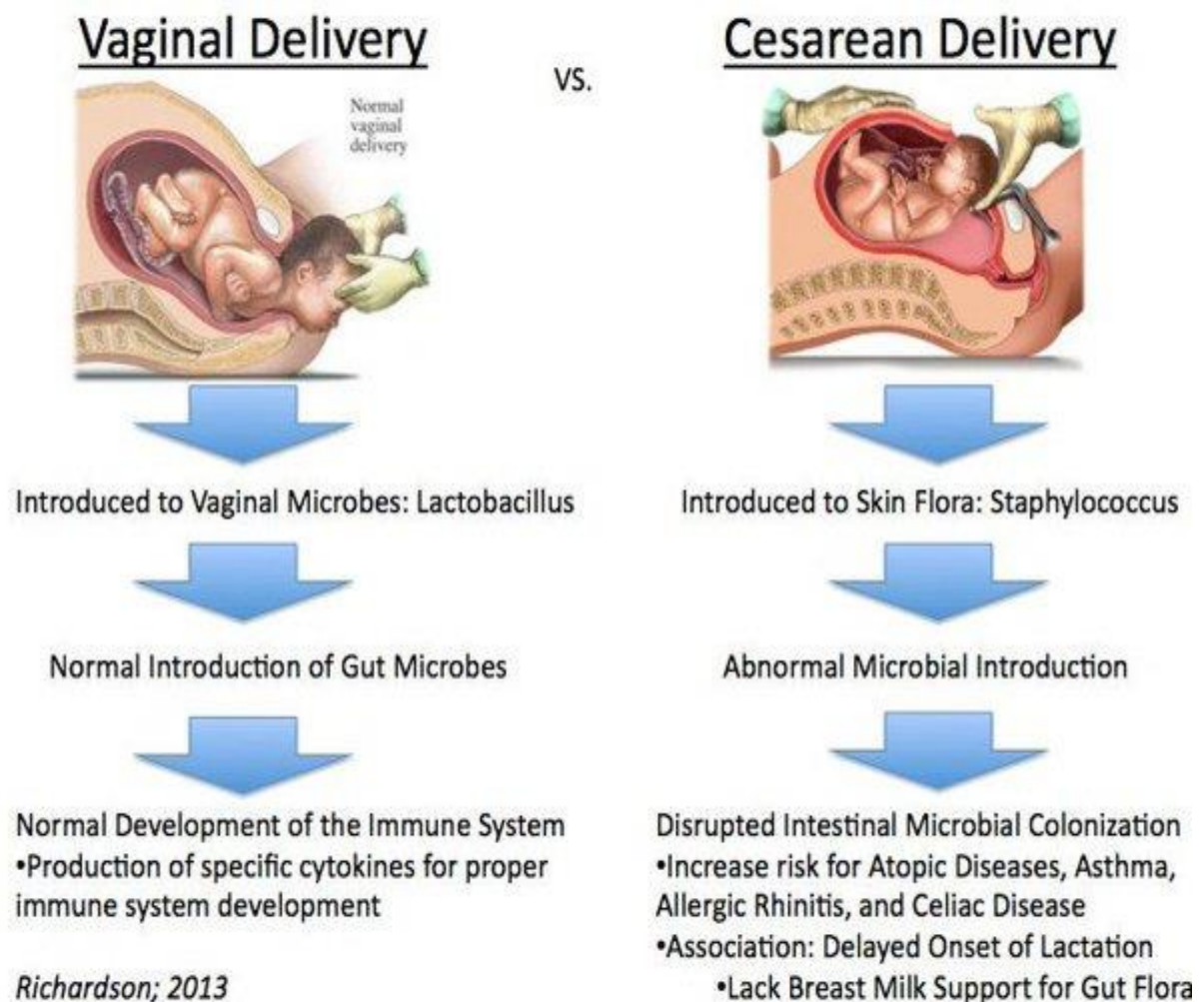


Figura 1. Microbiota del recién nacido. Tomado de web <http://cordopolis.es/en-positivo/2017/05/08/microbiota-del-recien-nacido/>⁶

- El ambiente: El entorno en el que se desarrolla el organismo es muy influyente en la microbiota del mismo.
- Otros factores que influyen en el desarrollo de la microbiota: la contribución genética, la dieta, la edad y factores externos como el uso de antibióticos, temperatura, hábitos de vida, etc...⁸

Al conocer las especies que forman parte de nuestro microbioma, se pueden estudiar muchas de las funciones de nuestro organismo en las que están implicadas, y con ello, descubrir sus potenciales aplicaciones farmacológicas. Hasta el momento, la presencia de la microbiota en el tracto gastrointestinal se relaciona con las siguientes funciones⁵:

- Prevención de la colonización por otros microorganismos patógenos y mantenimiento de la integridad de la barrera epitelial.
- Ayudar a digerir los alimentos.
- Fuente de energía y producción de sustancias que el organismo humano no puede sintetizar, como las vitaminas B y K.
- Transformación de sales biliares y metabolismo de xenobióticos.
- Maduración y desarrollo del Sistema Nervioso Central. Existe un eje cerebro-intestino que conecta el SNC con la microbiota intestinal, haciendo que los metabolitos producidos por ésta puedan actuar como neurotransmisores, asociándose así el sistema endocrino al tracto digestivo.
- Estimulación del sistema inmune. Tras el nacimiento del feto, las células de su sistema inmune carecen de estímulos, reconociendo a todos los antígenos que hay a su alrededor como propios del organismo, bloqueando así la respuesta inflamatoria contra ellos. De este modo, los primeros contactos de la microbiota con estas células inmunes sin diferenciar son muy importantes, ya que permiten que estos microorganismos no sean reconocido como “extraños” y no sean atacados por el propio organismo.

Al ser partícipe de tantas funciones en el cuerpo, es de suponer que una alteración en la microbiota implique el mal funcionamiento del mismo y, por lo tanto, la aparición de algunas enfermedades. Se conoce como *disbiosis* a las alteraciones de la microbiota intestinal y la respuesta adversa del hospedador a estos cambios⁹. Existen evidencias científicas de que una microbiota alterada está relacionada con las siguientes enfermedades⁵:

- Autismo, ansiedad, depresión y dependencia alcohólica debido a la relación microbiota-sistema nervioso central.
- Diarrea provocada por *Clostridium difficile*.

- Enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer colorrectal, enfermedades metabólicas, enfermedades alérgicas y asma, todas ellas relacionadas con una mala estimulación del sistema inmune, lo que desemboca en una respuesta inflamatoria desmesurada.
- Enfermedades autoinmunes, en las que se profundizará a lo largo de este trabajo, concretamente la esclerosis múltiple, también asociada a una mala estimulación del sistema inmune por parte de la microbiota.

La *esclerosis múltiple* es una enfermedad autoinmune desmielinizante, caracterizada por la aparición de lesiones inflamatorias en diferentes topografías de la sustancia blanca del Sistema Nervioso Central, de modo que producen una cicatriz gliótica, desmielinización, pérdida de oligodendrocitos y daño axonal¹⁰. Al perderse parte de la mielina que recubre las fibras nerviosas, éstas quedan desprotegidas y pierden su correcta funcionalidad, por lo que la habilidad de los nervios para conducir impulsos eléctricos desde y al cerebro se interrumpe, lo que supone la aparición de síntomas¹¹. Las manifestaciones más comunes de esta enfermedad son la fatiga, falta de equilibrio, dolor, alteraciones visuales y cognitivas, dificultades del habla, temblor, etc.

Como se ha mencionado antes, la esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune. Éstas son causadas por el ataque del sistema inmune contra el propio organismo. Al desarrollarse el sistema inmune, existe un complejo mecanismo de presentación y reconocimiento antigénico, además de un control y regulación que permita aceptar a lo “propio y sano” y al mismo tiempo atacar a lo “extraño”. Esto es lo que se conoce como *tolerancia inmunológica*. Cuando ésta falla, nos encontramos ante la aparición de enfermedades inmunológicas que pueden ser de dos tipos: Hipersensibilidad a agentes externos o Hipersensibilidad contra el propio organismo, es decir, enfermedad autoinmune, en la que el organismo desencadena una respuesta inflamatoria dañina contra un elemento que debería reconocerse como propio¹². Los principales componentes del sistema inmune involucrados en este proceso son los siguientes:

- Células Dendríticas (CD): Son células presentadoras de antígenos (CPA), y unas de las responsables de la activación de linfocitos T autorreactivos en los órganos linfoides secundarios.
- Receptores tipo Toll (TLR): Receptores de la respuesta inmune innata que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), por lo que su activación se traduce en efectos inflamatorios.

- Células Reguladoras: Son Linfocitos T encargados de regular y/o suprimir la actividad de otros Linfocitos T cuya acción puede resultar dañina para el organismo.
- Citoquinas: Son mediadores y efectores de la respuesta inmune que influyen en el desarrollo de cuadros inflamatorios. Además, pueden mediar la expresión aberrante de CMH II (Complejo Mayor de Histocompatibilidad de tipo II) en células no inmunes, transformándolas en presentadoras involuntarias de antígenos, capaces de activar a linfocitos T autorreactivos en un ambiente proinflamatorio.

Un fallo en el buen funcionamiento del sistema inmune puede desevocar en el desarrollo de una enfermedad autoinmune. Además, para el desarrollo de la esclerosis múltiple también otros factores, como el sexo o la genética. ¿Pero qué papel desempeña el microbioma en el desarrollo de esta enfermedad? ¿Hasta qué punto están ambas relacionadas? En caso de que haya una relación evidente, ¿cómo podríamos utilizar la microbiota para la cura de la esclerosis múltiple? En este trabajo se va a intentar darle respuesta a estas y más preguntas.

2. Objetivos

El objetivo general del presente trabajo es estudiar las aplicaciones farmacológicas del microbioma. Para ello, se plantean los siguientes objetivos específicos:

- Estudiar el microbioma humano.
- Estudiar la esclerosis múltiple.
- Investigar la posible relación entre el microbioma y la esclerosis múltiple.
- Posibles tratamientos de la enfermedad utilizando como base el microbioma humano.

3. Metodología

Para dar respuesta a los objetivos planteados, se realiza una revisión bibliográfica exploratoria de publicaciones en las siguientes bases de datos: Medline, Pubmed, ScienceDirect y diversas páginas webs.

4. Resultados y discusión:

La esclerosis múltiple es una enfermedad de elevada importancia, ya que es una de las enfermedades neurológicas más comunes en adultos jóvenes, siendo la segunda causa de discapacidad en nuestro medio, solo por debajo de los traumatismos¹³. Se conoce que esta enfermedad afecta a más de 2,5 millones de personas en el mundo y a alrededor de 46.000 en España, con una prevalencia aproximada de 100 afectados por cada 100.000 habitantes¹⁴, aumentando aún su incidencia durante los últimos años. Es una enfermedad que no se puede pronosticar, aunque se sabe que es más frecuente en mujeres que en hombres.

Para poder encontrar la posible relación entre un microbioma sano y la prevención o terapia de la esclerosis múltiple, se debe indagar en las causas de esta enfermedad. Previamente se ha hablado del concepto de tolerancia inmunológica, la cual se divide en tolerancia central y periférica. Esta última consiste en la inducción de una falta de respuesta inmunológica fuera de los órganos linfoides generadores, frente al encuentro de los linfocitos maduros autorreactivos con antígenos propios¹⁵, y es la que se relaciona con las enfermedades autoinmunes. Los principales mecanismos a través de los cuales se induce la tolerancia periférica son:

- Eliminación o delección del clon de linfocitos T autorreactivos mediante muerte celular inducida por la activación.
- Anergia clonal o inactivación funcional de los Linfocitos T autorreactivos sin muerte celular, por reconocimiento de antígenos propios sin coestimulación.
- Supresión de la activación de Linfocitos T autorreactivos mediada por la actividad de unas células T regulatorias (T-regs).

Las T-regs juegan un papel muy importante a la hora de evitar las enfermedades autoinmunes. Estas células se clasifican en T-regs naturales y T-regs inducidas. La mayoría de las T-regs naturales expresan constitutivamente el receptor de IL-2, también conocida como cadena CD25. Estas células son producidas por el timo como una población madura, pero su desarrollo y función dependen de la expresión de un factor de transcripción, el factor Foxp3. Su traducción induce a los linfocitos T vírgenes a aumentar la expresión de CD25 y otras moléculas de superficie asociadas a T-reg como CTLA-4 y GITR. Además, reduce la producción de IL-2, IL-4 e IFN¹⁶.

El Sistema Nervioso Central se considera como un órgano privilegiado en el desarrollo de la respuesta inmune. Esto se debe a diversos mecanismos: La barrera hematoencefálica controla el paso de linfocitos al SNC, permitiendo el paso únicamente a aquellos que estén activados. Además, pocas células del SNC expresan moléculas del CMH en estado normal, por lo que se evita el desarrollo de la respuesta inmune. Esto indica que el acceso de células inmunes al SNC es limitado, pero no por ello es prohibido. Existen estudios de migración de linfocitos T en ratones en los que se demuestra que tanto los CD8+ como los CD4+ vírgenes son capaces de entrar al SNC¹⁷. La desmielinización en la esclerosis múltiple está mediada por una respuesta inflamatoria que involucra a linfocitos T CD4+, CD8+ y macrófagos que desarrollan una hipersensibilidad de tipo IV¹⁵.

Uno de los pasos claves en la prevención del desarrollo de enfermedades autoinmunes es la selección negativa de los linfocitos T autorreactivos. Para ello, en el timo se expresan varios autoantígenos del SNC relevantes en el desarrollo de enfermedades autoinmunes de modo que se dé una correcta selección negativa. Estos autoantígenos son la proteína básica de mielina, la proteína proteolipídica y la glucoproteína de mielina del oligodendrocito. En una selección negativa eficaz, tras la presentación de estos autoantígenos, se eliminarían aquellos clones de linfocitos T autorreactivos. Sin embargo, aquellos linfocitos que presenten una baja afinidad son conservados, por lo que pueden desplazarse a la periferia del organismo de los individuos sanos y estar implicados en el desarrollo de enfermedades autoinmunes del SNC¹⁸.

Varias líneas de investigación que estudian la función de las T-regs en pacientes con esclerosis múltiple han demostrado que estas células se encuentran funcionalmente afectadas o presentan una maduración defectuosa en estos enfermos¹⁹. En estos experimentos, las T-regs de los pacientes fueron estimuladas con anticuerpos antiCD3 y antiCD28 y se analizó su capacidad supresora, de modo que se mostró una menor capacidad de supresión en evaluaciones in vitro, mostrando niveles más bajos de RNA mensajero de Foxp3 y, por lo tanto, una menor expresión de este factor, lo que implica una menor expresión de T-regs²⁰. Aún así, no está claro aún si esta disfunción tendría una relación causal con la esclerosis múltiple. Las T-regs podrían destruir los componentes inflamatorios del sistema inmune, promoviendo así un mecanismo antiinflamatorio protector del SNC²¹. Estudios recientes en humanos han demostrado un aumento en el número de T-regs en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con esclerosis múltiple en comparación con el número de estas células en la sangre periférica de estos pacientes, lo que sugiere que estas células serían reclutadas en el lugar de la inflamación²².

Recientemente se ha encontrado una población de T-regs capaces de expresar HLA-G en humanos, de modo que serían capaces de suprimir la inflamación y en contraste con las T-regs CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ de pacientes con esclerosis múltiple no tendrían un deterioro en su función, por lo que podrían evitar el ataque inmunológico²³.

La microbiota participa en diversas funciones inmunológicas. Previene la colonización y el crecimiento de microorganismos patógenos en la barrera intestinal. Además, estimula tanto la respuesta inmune innata (mediante los receptores toll-like y NOD-like) como la adaptativa (participando en la secreción de mucinas, péptidos antimicrobianos, defensinas e IgA)²⁴. Por otra parte, están apareciendo evidencias que relacionan la flora intestinal con diversas enfermedades neurológicas, principalmente en las autoinmunes.

Los principales indicadores de salud de la microbiota son la *riqueza*, es decir, la cantidad de microorganismos que habitan en ella, y su *biodiversidad*, esto es, el número de especies diferentes presentes. Estos parámetros se evalúan con los índices de biodiversidad de tipo alfa: El *índice de Shannon*, que refleja la heterogeneidad de una comunidad en base al número de especies presentes y su abundancia relativa; y el *índice de Chao*, que mide la abundancia y representación de cada especie en todas las muestras tomadas⁵.

En un estudio piloto realizado por la Fundación Don Carlo Gnocchi en Milán, Italia, se procedió a intentar probar la hipótesis de que la actividad de la esclerosis múltiple se podría afectar mediante patrones dietéticos que influyesen en el desarrollo de la microbiota. Para ello, se realizó un análisis de índices inmunitarios, parámetros clínicos y microbiota intestinales en dos grupos de 10 pacientes voluntarios con esclerosis múltiple que en el momento del reclutamiento estaban siguiendo dos regímenes dietéticos distintos durante 12 meses: unos seguían una “dieta occidental” (WD) mientras que otros seguían una dieta alta en vegetales y baja en proteínas (HV/LP). Los criterios de inclusión que se siguieron fueron la edad superior a los 18 años y la estabilidad de la enfermedad durante más de 6 meses antes del estudio. Por otro lado, los criterios de exclusión que se utilizaron fueron: Uso de tratamiento de modificación de la enfermedad durante más de 6 meses antes del estudio; Uso de inmunosupresores o Teriflunomida; Presencia de comorbilidades significativas como hipertensión arterial, enfermedades cardíacas, cerebrovasculares, pulmonares, psiquiátricas, etc...²⁵

Al analizar la composición de la microbiota en las dos muestras de pacientes, los resultados obtenidos fueron los siguientes (Figura 2):

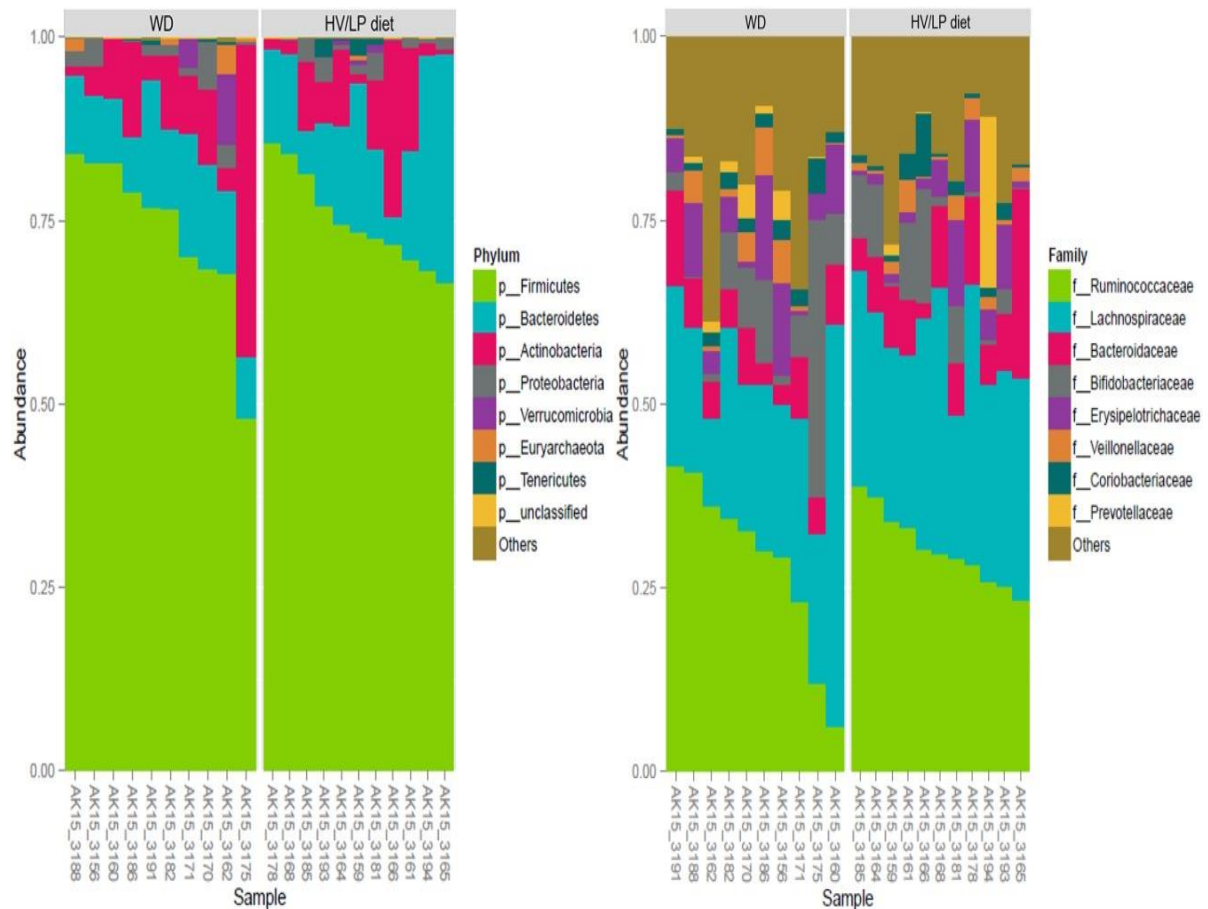


Figura 2. Efecto inmunológico y clínico de la modulación de la dieta sobre el microbioma intestinal en pacientes de esclerosis múltiple: Estudio piloto. Tomado de M. Saresella, et al. 2017²⁵

Como se puede observar en la figura 2, *Firmicutes* fue el filo más abundante en ambas microbiotas. Además, la familia *Lachnospiraceae*, perteneciente a este filo, fue significativamente más abundante en los pacientes con dieta HV/LP, mientras que *Euryarchaeota* fue significativamente superior en los pacientes que siguieron la dieta WD. A pesar de ello, no se puede confirmar que tales cambios son consecuencia directa de las dietas establecidas.

La familia *Lachnospiraceae* se asocia con la generación de un medio antiinflamatorio, ya que es productora de butirato, lo cual facilita la diferenciación de células T-regs y estimula la producción de TGF β y citoquinas IL-10 por parte de las células inmunes. Para confirmarlo, se debe relacionar la abundancia de este filo con los parámetros inmunológicos que se alteraron en ambas muestras de pacientes debido a las dietas seguidas. Los resultados mostraron que tres de los tipos de células estudiadas eran significativamente diferentes entre los dos casos.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes (Tabla 1):

	WD	HV/LP diet	p-Value
CD4+CD25+FOXP3+	2.6 (2.0–3.0)	3.1 (2.3–3.6)	0.5
CD4+TIM-3+	0.8 (0.6–0.9)	1.0 (0.7–1.4)	0.3
CD4+GAL-9+	1.4 (0.7–1.7)	1.2 (0.6–2.0)	0.8
CD4+BAT3+	0.3 (0.2–0.3)	0.4 (0.3–0.4)	0.2
CD4+PD-1+	0.4 (0.4–0.4)	0.2 (0.1–0.3)	0.0004
CD4+NFATc+	0.2 (0.1–0.3)	0.1 (0.1–0.1)	0.07
CD4+NFkB+	0.2 (0.2–0.4)	0.2 (0.1–0.3)	0.6
CD4+GATA-3+	0.2 (0.1–0.4)	0.3 (0.2–0.4)	0.4
CD4+ROR γ +	0.2 (0.1–0.3)	0.2 (0.2–0.3)	0.5
CD4+IL-10+	0.2 (0.1–0.2)	0.1 (0.1–0.2)	0.1
CD4+BDNF+	0.2 (0.1–0.2)	0.3 (0.2–0.3)	0.2
CD4+IL-25+	0.1 (0.0–0.2)	0.1 (0.0–0.2)	0.9
CD4+IL-17+	0.6 (0.5–0.7)	0.2 (0.1–0.5)	0.02
CD4+IFN γ +	0.5 (0.0–1.1)	0.4 (0.0–1.2)	0.7
CD14+IL-10+	0.5 (0.3–0.8)	0.9 (0.4–1.3)	0.6
CD14+TGF β +	0.9 (0.7–1.2)	1.6 (0.9–1.9)	0.09
CD14+PD-L1+	1.8 (1.4–3.2)	5.5 (3.9–9.8)	0.009

Tabla 1. Efecto inmunológico y clínico de la modulación de la dieta sobre el microbioma intestinal en pacientes de esclerosis múltiple: Estudio piloto. Tomado de M. Saresella, et al. 2017.²⁵

Se puede ver cómo, de forma estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en los pacientes que han seguido la dieta occidental, los niveles de linfocitos T CD4+/PD-1+ y CD4+/IL-17 son superiores que en el caso de los que han seguido una dieta baja en proteína, mientras que los niveles de CD14+/PD-L1+ son inferiores.

Además, se observa en el caso de la dieta HV/LP de forma significativamente positiva que existe una correlación entre la abundancia de *Lachnospiraceae* y el aumento del número de linfocitos T CD4+ CD25+ Foxp3+, lo cual confirma la acción antiinflamatoria de esta familia de bacterias. También se correlacionó en este estudio la abundancia de esta familia y el aumento de los porcentajes periféricos de células T-reg y de la producción de IL-10 y TGF β ²⁵.

Los análisis previos de la composición de la microbiota en pacientes con esclerosis múltiple mostraron que las bacterias *Methanobrevibacter*, asociadas con las enfermedades inflamatorias y autoinmunes²⁶, se incrementan en los casos de esclerosis múltiple no tratada,

lo que implica un tiempo de recaída más corto²⁷. También se demostró en estos pacientes un aumento en la población de bacterias *Akkermansia* y una reducción de las bacterias productoras de butirato²⁸. Sin embargo, en los pacientes de esclerosis múltiples tratados, se observó un aumento de la especie *Sutterella*, ya que impulsa la respuesta antiinflamatoria, junto con un aumento de *Butyricimonas*, un género que incluye a muchas bacterias productoras de butirato²⁹.

Por otro lado, en pacientes que siguieron la dieta WD se observó un incremento en la población del filo *Euryarchaeota*, lo que puede ser de interés, ya que recientemente se ha sugerido una asociación de este filo con un menor tiempo de recaída de la enfermedad en pacientes pediátricos con esclerosis múltiple³⁰.

Por lo tanto, estos datos demuestran que los diferentes regímenes dietéticos influyen en la composición del microbioma intestinal y éste, a su vez, influye en el desarrollo de una respuesta inmune dañina para nuestro Sistema Nervioso Central. Por ello, la dieta podría ser utilizada como una herramienta para modular el sistema inmunológico, consiguiendo así una respuesta antiinflamatoria como consecuencia de las alteraciones en el microbioma.

La dieta es uno de los recursos que existen para modificar la microbiota y así prevenir y hacer frente al desarrollo de la esclerosis múltiple, pero se están investigando nuevos métodos. Por ejemplo, se ha demostrado ampliamente que la suplementación con vitamina D provoca un aumento en el filo *Firmicutes*, lo que implica la inducción y activación de las células T-regs, que serviría de ayuda para tratar la esclerosis múltiple³¹. Los resultados positivos incluyen informes de menos eventos de recaída, supresión de la proliferación de células T y aumento en el porcentaje de células T periféricas IL-10+ CD4+³². Además, la vitamina D podría ayudar al microbioma intestinal a rectificar la disbiosis y reforzar las propiedades inmunosupresoras ejercidas por la microflora.

Junto con la vitamina D y la dieta, los probióticos ejercen efectos beneficiosos sobre nuestro microbioma. De este modo, ayudan a mejorar el tratamiento de enfermedades intestinales³³. Hasta la fecha, no existen estudios clínicos publicados sobre la administración de probióticos para el tratamiento de la esclerosis múltiple, pero deben tenerse en cuenta para los estudios futuros. Es posible que la combinación y cantidad bacteriana deba ser adaptada al paciente, ya que puede existir variabilidad interindividual en la microbiota intestinal.

5. CONCLUSIONES

Como resultado de este trabajo, y para dar cumplimiento a los objetivos planteados, se ha llegado a las siguientes conclusiones:

- El microbioma es un elemento fundamental en el buen desarrollo del cuerpo humano. La presencia de estos microorganismos en el tracto intestinal está relacionada con multitud de funciones, entre ellas la estimulación del sistema inmunitario, por lo que puede influir en el desarrollo de enfermedades autoinmunes, como por ejemplo la esclerosis múltiple.
- La esclerosis múltiple es provocada por fallos en el mecanismo de tolerancia inmunológica. De este modo, las células inmunitarias no reconocen a las células del organismo como propias, por lo que desencadenan una respuesta inmunológica que daña las vainas de mielina que recubren los axones de la sustancia blanca del SNC.
- Al estudiar la posible relación entre el microbioma y el desarrollo de la esclerosis múltiple, se observa cómo al alterar la microbiota mediante el seguimiento de distintos regímenes dietéticos, los pacientes desencadenan distintas respuestas inmunológicas y clínicas. Conviene indicar que todos estos datos se han obtenido a través de un estudio piloto clásico, por lo que no es posible afirmar definitivamente que estos cambios microbiológicos, inmunológicos y clínicos sean consecuencia directa de los regímenes dietéticos, ya que no se utilizaron muestras de referencia. Aun así, esto permite intuir que provocar modificaciones en la microbiota asociadas a la dieta, la vitamina D o el uso de probióticos, entre otros, tiene una influencia en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, aunque deberían repetirse estos resultados en unas cohortes más amplias de pacientes con esclerosis múltiple.
- Con respecto a los tratamientos aprobados para la esclerosis múltiple, actualmente no existen alternativas relacionadas con la manipulación del microbioma intestinal, aunque existen estudios preclínicos y ensayos clínicos muy prometedores.

Como se observa en este trabajo, el uso del microbioma como posible tratamiento de enfermedades es un tema en el que queda mucho por descubrir, pero se ha demostrado que está relacionado con un amplio y variable rango de enfermedades. Por eso mismo, es posible que este sea el futuro de la cura de muchas patologías que se encuentran a la orden del día en la población.

6. BIBLIOGRAFÍA

- ¹A. Korecka, V. Arulampalam. *The gut microbiome: Scourge, sentinel or spectator?* J Oral Microbiol [Internet], 2012 [Consultado 29/4/2018]; 4 (9367). Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3402/jom.v4i0.9367>
- ²W.B. Whitman, D.C. Coleman, W.J. Wiebe. *Prokaryotes: The unseen majority.* Proc Natl Acad Sci USA [Internet], 1998 [Consultado 29/04/2018]; 95 (6578-6583). Disponible en: <http://www.pnas.org/content/95/12/6578>
- ³J. Peterson, S. Garges, M. Giovanni, et al., NIH HMP Working Group. *The NIH human microbiome Project.* Genome Res [Internet], 2009 [Consultado 29/04/2018]; 19 (2317-2323). Disponible en: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-70449713952&origin=inward&txGid=aa0aa95e925e3ad0f0c7dc329946d0d6>
- ⁴E.B. Hollister, C. Gao, J. Versalovic. *Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health* Gastroenterology.[Internet], 2014 [Consultado 29/04/2018] 146(1449-1458). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4181834/>
- ⁵T. Alarcón Cavero, G. D’Auria, S. Delgado Palacio, R. Del Campo Moreno, M. Ferrer Martínez. *Procedimientos en Microbiología Clínica. Número 59.* Enf Infec Micro Clín [Internet], 2016 [Consultado 30/04/2018] 35(330). Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-procedimientos-microbiologia-clinica-numero-59-S0213005X16303974>
- ⁶*Microbiota del recién nacido.* Tomado de <http://cordopolis.es/en-positivo/2017/05/08/microbiota-del-recien-nacido/> [Consultado 30/04/2018].
- ⁷J. Penders, C. Thijs, C. Vink, et al. *Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy.* Pediatrics [Internet], 2016 [Consultado 30/04/2018] 118 (511-521), Disponible en: http://www.academia.edu/22855598/Factors_Influencing_the_Composition_of_the_Intestinal_Microbiota_in_Early_Infancy
- ⁸G. Casares Revuelta. *Microbiota y Obesidad* [Trabajo de Fin de Grado] Madrid: Universidad Complutense de Madrid. 2017.
- ⁹M.E. Dumas, R.H. Barton, A. Toye, et al. *Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice,* Proc Natl Acad Sci U S A

[Internet], 2006 [Consultado 30/04/2018] 103 (12511-12516), Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1567909/>

¹⁰ M.M. Mendibe, S. Boyero, R.M. Rodrigo, J.J.Zarranz. *Esclerosis múltiple y encefalitis autoinmunes. Leucodistrofias y otras enfermedades desmielinizantes*. En: J.J. Zarranz, Editor, *Neurología (5.ª ed.)* [Internet], Madrid: Elsevier, 2013 [Consultado 30/04/2018], pp. 451-475. Disponible en: <http://booksmedicos.org/neurologia-zarranz-5a-ed/>

¹¹ www.esclerosismultiple.com

¹² P. Matzinger. *Tolerance, damage, and the extended family* Annual Rev of Immunology [Internet], 1994 [Consultado 30/04/2018] 12 (991-1045). Disponible en:

<https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.iy.12.040194.005015>

¹³ J. Río, X. Montalbán. *Descripción actual de la esclerosis múltiple*

Med Clínica [Internet], 2014 [Consultado 30/04/2018] 143(3-6). Disponible en:

<http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-descripcion-actual-esclerosis-multiple-S0025775315300026>

¹⁴ Atlas of MS Database — Number of people with MS in Western Europe 2013 [Internet] [consultado 9 Mayo 2018]. Disponible en: <http://www.atlasofms.org/query.aspx>

¹⁵ Abbas B, Lichtman A, Pober J. *Inmunología celular y molecular*. Madrid: Elsevier, 1998 [Consultado 30/04/2018]. Disponible en: <http://booksmedicos.org/inmunologia-celular-y-molecular-abbas-8a-edicion/>

¹⁶ S. Sakaguchi, T.Yamaguchi, T. Nomura, M. Ono. *Regulatory T cells and immune tolerance*. Cell [Internet], 2008 [Consultado 30/04/2018] 133 (775-787). Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867408006247>

¹⁷ X. Zhang, J. Reddy, H. Ochi, D. Frenkel, V.K. Kuchroo, H.L. Weiner. *Recovery from experimental allergic encephalomyelitis is TGF-beta dependent and associated with increases in CD4+LAP+ and CD4+CD25+ T cells*. Int Immunol [Internet], 2006 [Consultado 01/05/2018] 18 (495-503). Disponible en:

<https://academic.oup.com/intimm/article/18/4/495/660525>

¹⁸ C. Cassan, R.S. Liblau. *Immune tolerance and control of CNS autoimmunity: from animal models to MS patients*. J of Neurochem [Internet], 2007 [Consultado 01/05/2018] 100 (883-892). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1471-4159.2006.04270.x>

¹⁹ V. Viglietta, C. Baecher-Allan, H.L. Weiner, D.A. Hafler. *Loss of functional suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis*. J Exp Med [Internet]

2004 [Consultado 01/05/2018] 199 (971-979). Disponible en:

<http://jem.rupress.org/content/199/7/971>

²⁰P. Putheti, A. Pettersson, M. Soderstrom, H. Link, Y.M. Huang. *Circulating CD4+CD25+ T regulatory cells are not altered in multiple sclerosis and unaffected by disease-modulating drugs*. J Clin Immunol [Internet] 2004 [Consultado 01/05/2018] 24 (155-161). Disponible en:

<https://link.springer.com/article/10.1023%2FB%3AJOCI.0000019780.93817.82>

²¹ A.L. Zozulya, H. Wiendl. *The role of regulatory T cells in multiple sclerosis*. Nat Clin Pract Neurol [Internet] 2008 [Consultado 02/05/2018] 4 (384-398). Disponible

en: <https://www.nature.com/articles/ncpneuro0832>

²² U. Feger, C. Luther, S. Poeschel, A. Melms, E. Tolosa, H. Wiendl. *Increased frequency of CD4+ CD25+ regulatory T cells in the cerebrospinal fluid but not in the blood of multiple sclerosis patients*. Clin Exp Immunol [Internet] 2007 [Consultado 02/05/2018] 147 (412-418). Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1810482/>

²³ H. Wiendl. *HLA-G in the nervous system*. Hum Immunol [Internet] 2007 [Consultado 02/05/2018] 68 (286-293). Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0198885906005659>

²⁴ K. Berer, G. Krishnamoorthy. *Commensal gut flora and brain autoimmunity: A love or hate affair?* Acta Neuropathol [Internet] 2012 [Consultado 03/05/2018] 123 (639-651). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22322994>

²⁵ M. Saresella, L. Mendozzi, V. Rossi, F. Mazzali, F. Piancone, F. LaRosa, *et al.* *Immunological and clinical effect of diet modulation of the gut microbiome in multiple sclerosis patients: A pilot study*. Front Immunol [Internet] 2017 [Consultado 01/05/2018] 8 (1391). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5661395/>

²⁶ R. Verma, A.K. Verma, V. Ahuja, J. Paul. *Real-time analysis of mucosal flora in patients with inflammatory bowel disease in India*. J Clin Microbiol [Internet] 2010 [Consultado 04/05/2018] 48 (4279-4282). Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3020854/>

²⁷ S. Jangi, R. Gandhi, L. M. Cox, N. Li, F. Von Glehn, R. Yan, *et al.* *Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis*. Nat Commun [Internet] 2016 [Consultado 04/05/2018] 48 (4279-4282). Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3020854/>

²⁸ B.L. Cantarel, E. Waubant, C. Chehoud, J. Kuczynski, T.Z. DeSantis, J. Warrington, *et al.* *Gut microbiota in multiple sclerosis: possible influence of immunomodulators*. J Investig

Med [Internet] 2015 [Consultado 04/05/2018] 63 (729–734). Disponible en:

<http://jim.bmj.com/content/63/5/729>

²⁹ F.Castillo Alvarez, P. Perez Matute, S. Colina Lizuain, A. Erdocia Goni, C. Gutiérrez Cecchini, M. Gómez Eguilaz, *et al.* *Intestinal microbiota in multiple sclerosis: Influence of treatment with interferon β -1 β* . En: *Proceedings of the 2nd ECTRIMS* [Internet] Londres: 2016. Disponible en: [https://onlinelibrary.ectrims-](https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/146290/federico.castillo.lvarez.intestinal.microbiota.in.multiple.sclerosis.influence.html?f=m3)

[congress.eu/ectrims/2016/32nd/146290/federico.castillo.lvarez.intestinal.microbiota.in.multiple.sclerosis.influence.html?f=m3](https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/146290/federico.castillo.lvarez.intestinal.microbiota.in.multiple.sclerosis.influence.html?f=m3)

³⁰ H. Tremlett, D.W. Fadrosh, A.A. Faruqi, J. Hart, S. Roalstad, J. Graves, *et al.* *Gut microbiota composition and relapse risk in pediatric MS: A pilot study*. *J Neurol Sci*

[Internet] 2016 [Consultado 04/05/2018] 363 (153–157). Disponible en: [https://www.jns-](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(16)30107-1/fulltext)

[journal.com/article/S0022-510X\(16\)30107-1/fulltext](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(16)30107-1/fulltext)

³¹ J. Correale, M. I. Gaitán. *Multiple sclerosis and environmental factors: the role of vitamin D, parasites, and Epstein-Barr virus infection*. *Acta Neurol Scand.* [Internet] 2015

[Consultado 04/05/2018] 132 (46-55). Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ane.12431>

³² J. Smolders, E. Peelen, M. Thewissen, J. W. Cohen Tervaert, P. Menheere, R. Hupperts, J. Damoiseaux. *Safety and T cell modulating effects of high dose vitamin D3 supplementation in multiple sclerosis*. *PLoS One* [Internet] 2010 [Consultado 04/05/2018] 5(12). Disponible en:

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0015235>

³³ S. M. Jandhyala, R. Talukdar, C. Subramanyam, H. Vuyyuru, M. Sasikala, D. Nageshwar Reddy. *Role of the normal gut microbiota*. *World J Gastroenterol.* [Internet] 2015

[Consultado 04/05/2018] 21(29). Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4528021/>