

Fisiopatología de la inflamación y el dolor en artritis reumatoide: el modelo del microbioma

M.P. SARMIENTO GUEVARA, M.E. CÓRICA ALBANI Y P. MOYA ALVARADO

RESUMEN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida en que factores ambientales y genéticos desempeñan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad.

Recientemente ha surgido una teoría que implica la alteración del microbioma oral e intestinal como una de las posibles causas medioambientales que podría activar una serie de mecanismos a nivel inmunológico, conduciendo al desarrollo de autoinmunidad en pacientes genéticamente predispuestos y favoreciendo el desarrollo de la AR.

Esto permite pensar que, si fuera posible identificar un enterotipo específico, se podría comprender más a fondo la etiopatogenia de la AR y de esta manera plantear nuevos objetivos terapéuticos.

Palabras clave: Artritis reumatoide. Autoinmunidad. Microbioma. Enterotipo.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disorder of unknown etiology. Environmental and genetic factors highly influence the disease development.

Recently, it has been proposed a theory that states the alteration of oral and intestinal microbiome as a possible environmental cause of immunologic activation, leading to autoimmune development in patients genetically predisposed and promoting the progress of RA.

Our goal is to identify a specific enterotype to further clarify the RA etiopathogenesis and suggest new therapeutic targets. (DOLOR. 2012;27:117-21)

Corresponding author: Mónica Paola Sarmiento Guevara, msarmiento@santpau.cat

Key words: Rheumatoid arthritis. Autoimmunity. Microbiome. Enterotype.

INTRODUCCIÓN

La AR es una enfermedad generalizada autoinmune de etiología desconocida en que factores genéticos y medioambientales desempeñan un papel fundamental en su desarrollo. Estudios detallados de inmunogenética de *locus* del complejo principal de histocompatibilidad de clase II y la utilización de genes específicos del factor reumatoide han proporcionado pistas sobre la causa de la enfermedad¹.

En cuanto a los factores genéticos se ha establecido que en gemelos monocigóticos existe hasta un 15% de concordancia para el desarrollo de la enfermedad, y una gran proporción de los pacientes son portadores de los subtipos HLA DR1 y HLA DR4, poniendo de manifiesto el papel que tiene la predisposición genética en la etiopatogenia de la enfermedad. Sin embargo estos factores por sí mismos son insuficientes para desarrollar la AR.

Otros factores asociados son la obesidad, el tabaquismo, el sexo femenino, las infecciones y el microbioma oral e intestinal².

Los factores medioambientales en un paciente genéticamente predispuesto podrían iniciar una serie de eventos que terminarían desencadenando la enfermedad.

En una primera fase asintomática se produciría una alteración en la citrulinización con la detección en sangre de los anticuerpos antipeptido citrulinados que pueden preceder la clínica de artritis en décadas. Esto lleva a una pérdida de tolerancia a nivel inmunológico haciendo que las células presentadoras de antígenos (macrófagos, monocitos, células dendríticas y *natural killers*) interactúen con los linfocitos T CD4 que, a la vez, inducirían la activación de sinoviocitos de tipo fibroblástico que llevarían a la producción de una serie de citocinas proinflamatorias.

Por otro lado, los linfocitos B también participan en la respuesta inflamatoria a través de la producción de autoanticuerpos (AC) y la liberación de citocinas.

En una fase clínica de la enfermedad la participación de la respuesta inmune innata y adaptativa actuaría a nivel articular, produciendo inflamación local que, de no autolimitarse y de perpetuarse, conduciría al desarrollo de erosiones óseas. Esto, sumado a que la AR, por ser una enfermedad generalizada, no solamente produce alteraciones a nivel articular sino que puede afectar a diferentes órganos, produciendo nódulos reumatoides, vasculitis reumatoide, enfermedad pulmonar intersticial, entre otros.

MODELO DEL MICROBIOMA

Dentro del grupo de causas posibles que se han planteado para explicar la etiología de la AR se ha incluido recientemente la teoría del microbioma humano. Sobre este tema, aún poco explorado, existen estudios recientes que han dado pistas importantes sobre sus características e importancia. Se ha cuestionado la relación del microbioma con el desarrollo y la actividad del sistema inmune, el fenotipo metabólico y la renovación de las células epiteliales intestinales, entre otros.

El concepto del «microbioma» fue introducido por J. Ledenberg como la totalidad de microorganismos, tanto comensales como patógenos, que habitan en una determinada comunidad o nicho biológico^{3,4}.

Todos los seres humanos somos portadores de un microbioma intestinal que inicia su desarrollo después del nacimiento, ya que en el embarazo el feto está protegido de la exposición de cualquier microorganismo por la cavidad uterina⁵.

Inmediatamente después del nacimiento, las bacterias que se encuentran en el canal del parto y la superficie de la piel del recién nacido pasan al intestino, iniciando la formación del microbioma, que con los años madura y se estabiliza^{6,7}.

En individuos sanos, el mantenimiento de la homeostasis a nivel intestinal entre los microorganismos y el huésped se logra a través de una serie de mecanismos de defensa como una capa de moco espesa, proteínas antimicrobianas productoras de inmunoglobulina A y una columna de células epiteliales que evitan el contacto directo entre los microorganismos y el sistema inmune (Fig. 1)^{8,9}.

Además, las células presentadoras de antígenos presentes en la lámina propia intestinal también contribuyen al mantenimiento de este equilibrio, fagocitando permanentemente antígenos no deseados.

Sin embargo, las bacterias comensales en determinado momento podrían iniciar una respuesta proinflamatoria activando a los linfocitos colaboradores célula T *helper* 1 (Th1), célula T *helper* 2 (Th2) y célula T *helper* 17 (Th17), que podrían inducir la activación de toda una cascada inflamatoria a través de la producción de determinadas citocinas¹⁰. Pero todo este proceso es contrarrestado porque estas bacterias comensales tienen en su pared un polisacárido específico que activa a las células T reguladoras (TREG) que se encargan de bloquear a los linfocitos proinflamatorios a través de la producción de interleucina

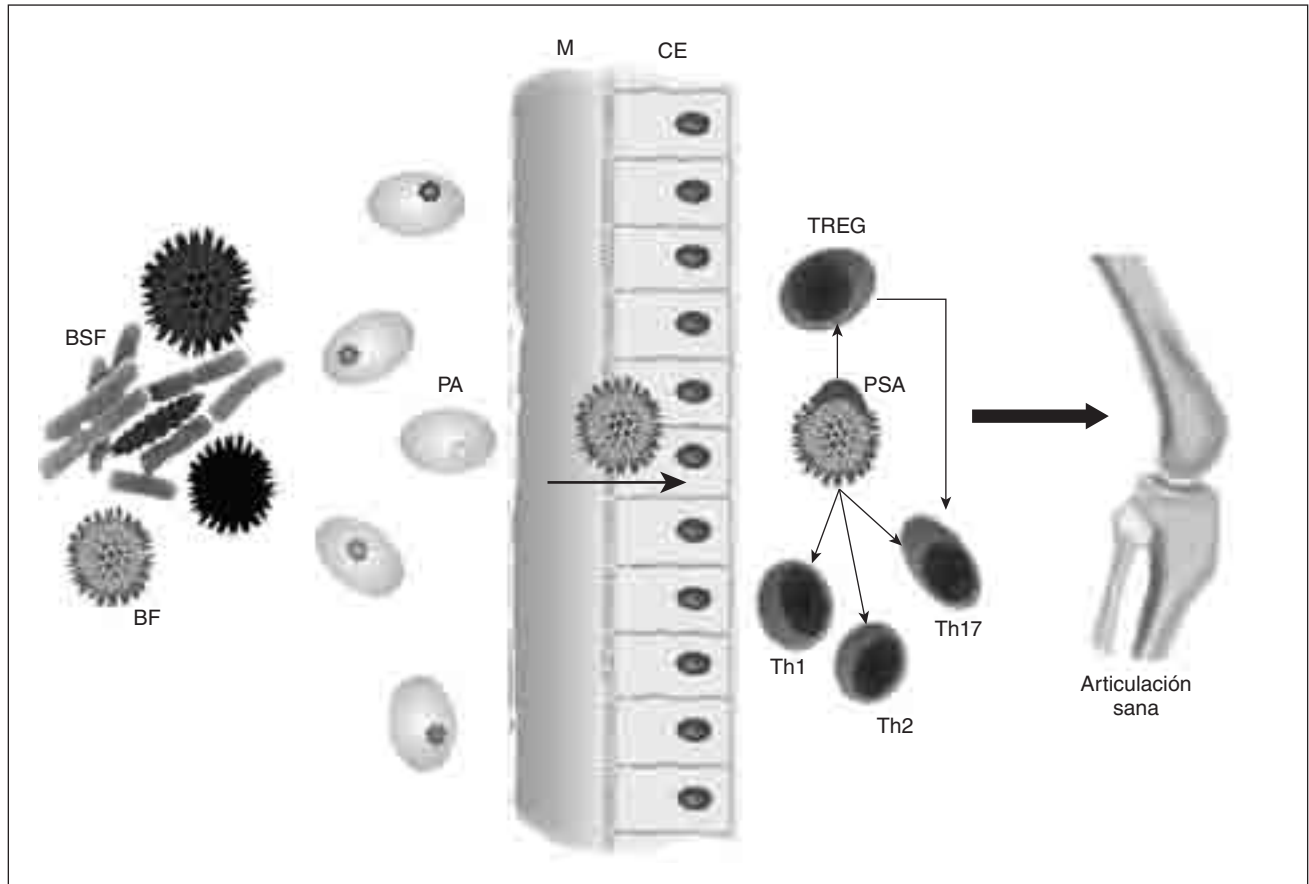


Figura 1. Relación huésped/microbioma en individuos sanos. BSF: bacteria segmentada filamentosas; BF: *Bacteroides fragilis*; PSA: polisacárido A. BF sobrepasa los mecanismos de defensa a nivel intestinal activando linfocitos proinflamatorios. El PSA de su pared activa a las TREG bloqueando la respuesta inflamatoria.

10 (IL-10), con lo cual no se producirían todos los eventos anteriormente descritos, evitando así una respuesta que contribuiría al desarrollo de inflamación a nivel articular^{11,12}.

Además del microbioma intestinal, el ser humano es portador de flora bacteriana en la cavidad oral. Estos microorganismos también han sido involucrados en la etiopatogenia de la enfermedad. Claro ejemplo de esto es la implicación de la bacteria *Porphyromonas gingivalis* como causante de esta patología, ya que se ha visto una relación entre la periodontitis producida por este microorganismo, la citrulinización, la formación de AC y la inflamación articular¹³.

TEORÍA DE LA DISBIOSIS

La hipótesis propuesta en la etiopatogenia de la AR plantea que cualquier alteración en el microbioma intestinal podría conducir a un estado de «disbiosis»

o desequilibrio en este microambiente, haciendo que bacterias como *B. fragilis*, *Lactobacillus*, o las BSF que habitan normalmente a nivel intestinal, se transformen en bacterias patógenas, logrando atravesar la barrera de protección y entrando en contacto directo con el sistema inmune (Fig. 2).

A través de la producción de moléculas como el amiloide sérico (AS) y el adenosina trifosfato (ATP), se induce la activación y la proliferación de los linfocitos T proinflamatorios (Th1, Th2 y Th17) sin que las células TREG puedan contrarrestar este proceso^{14,15}.

Posteriormente, emigran al sistema inmune periférico liberando diferentes citocinas y activando también a los linfocitos B, que se diferencian en células plasmáticas productoras de AC.

De allí pasan directamente a la articulación, donde la cascada inflamatoria se perpetúa, favoreciendo con los años la formación de las erosiones óseas¹⁶.

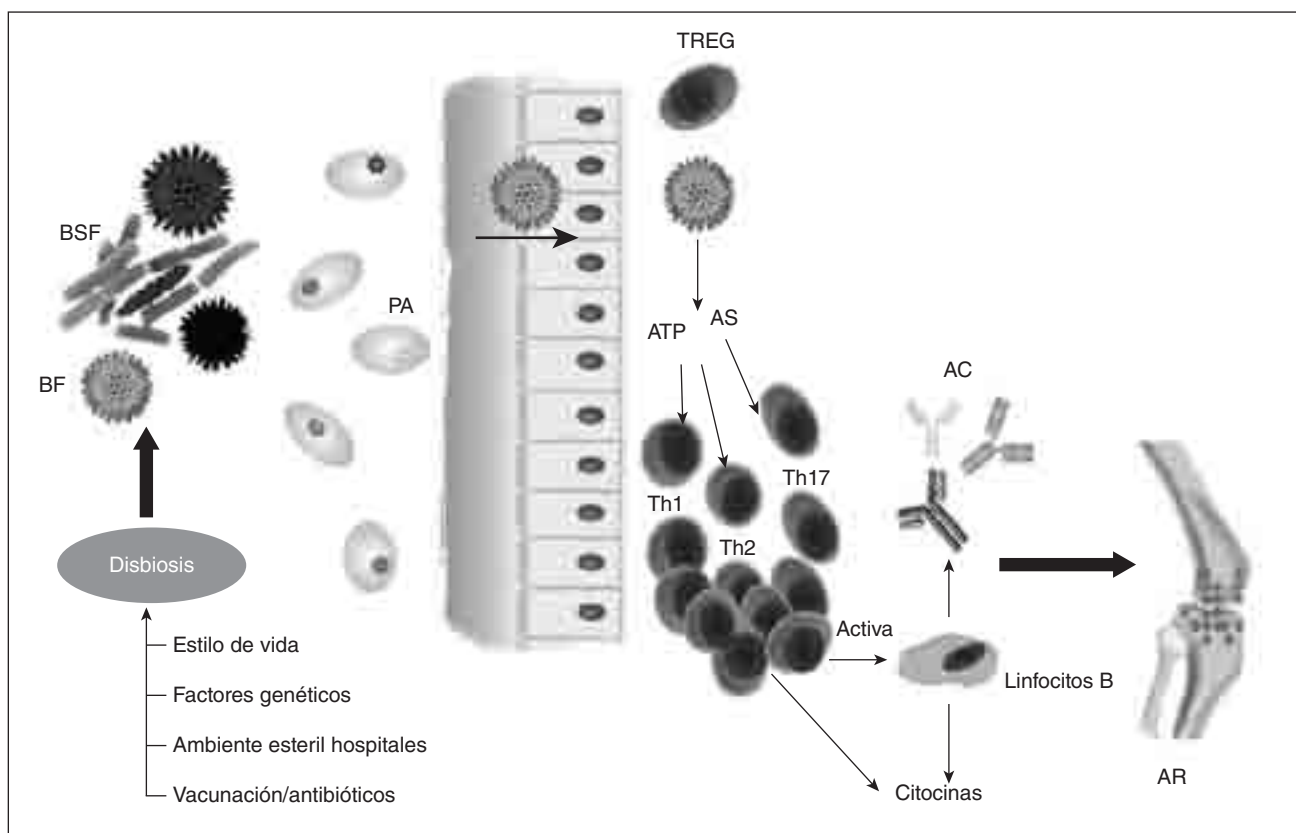


Figura 2. Modelo del microbioma en AR. Un estado de disbiosis hace que las bacterias comensales se transformen en patógenas y a través de moléculas como AS y ATP activan a Th1, Th2 y Th17, disminuyéndose la actividad de las TREG y generándose una respuesta inflamatoria dada por la liberación de citocinas y la producción de AC que llevan al desarrollo de la enfermedad.

FACTORES PRODUCTORES DE DISBIOSIS

Dentro de los factores que podrían conducir al desarrollo de disbiosis han sido propuestos los siguientes:

- Mutaciones genéticas, que, como en varias de las enfermedades autoinmunes, desempeñan un papel relevante.
- Factores externos como el estilo de vida, la dieta y el estrés podrían contribuir a generar un estado de desequilibrio a nivel intestinal.
- El ambiente estéril de los hospitales evitaría un contacto directo con las bacterias que pueden ser potencialmente beneficiosas para la salud, ayudando a mantener la homeostasis intestinal.
- Algunas prácticas médicas, como el uso inadecuado de los antibióticos y la vacunación, erradicarían bacterias patógenas que son peligrosas para la salud, pero al mismo tiempo también

atacarían a las bacterias comensales que favorecen y promueven el equilibrio intestinal, afectándose el microambiente y llevando a un estado disbiótico.

Se propone que todos estos factores en conjunto pueden favorecer el desarrollo de la AR partiendo de una alteración en el microbioma, que sería un detonante para iniciar una serie de eventos en la cascada inmunológica que producirían como resultado la formación de *pannus* y las manifestaciones clínicas de la enfermedad¹⁷.

Esta teoría está apoyada por otras enfermedades reumáticas que implican la relación «intestino-articulación», como lo son las espondiloartropatías, principalmente la artritis reactiva, en que se presenta una etiología infecciosa como causante de la enfermedad, y la artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal¹⁸.

Otras enfermedades reumatológicas que involucran la relación «intestino-articulación» son la artritis asociada al *bypass* yeyunoileal (en relación con

sobrecrecimiento bacteriano y depósitos de inmunocomplejos en la sinovia) y la enfermedad de Whipple.

ESTUDIOS EXPERIMENTALES

La hipótesis del microbioma se ha probado a nivel experimental con ratones de laboratorio que se mantuvieron durante un tiempo bajo condiciones de esterilidad. Durante este periodo, los ratones permanecieron sanos, sin producir ninguna manifestación de la artritis.

Sin embargo, una vez se pusieron en contacto con las bacterias intestinales que eran consideradas comensales, como el *Lactobacillus bifidus*, se convirtieron en patógenas y desarrollaron la enfermedad. La artritis, en este caso, era producida por el aumento de la actividad de los linfocitos Th17 y/o Th1 y la disminución de la función de las células TREG¹⁹.

Otro estudio experimental con ratones demostró como las BSF promovían la diferenciación de los linfocitos Th17 en la lámina propia. Estos linfocitos migraban a la periferia produciendo interleucina 17 (IL-17) y activando a las células B para la producción de AC y el depósito de inmunocomplejos en las articulaciones.

Esto pone de manifiesto que la alteración en el microbioma intestinal activa al sistema inmune para desencadenar la enfermedad.

CONCLUSIONES

Esta hipótesis basada en modelos experimentales con animales abre una nueva perspectiva en la etiopatogenia de la AR y permite pensar que, si se logra identificar enterotipos que lleven a cabo una respuesta inmunológica en pacientes genéticamente predispuestos, se podría comprender con mayor claridad la patología y se podrían plantear nuevos

objetivos terapéuticos de la AR así como un tratamiento preventivo de la enfermedad.

Los hallazgos del modelo del microbioma han sido planteados a nivel experimental y, por lo tanto, se necesitan más estudios para poder concluir si la alteración en el microbioma intestinal puede favorecer el desarrollo de enfermedades autoinmunes como la AR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2009; 373:659-72.
2. Hyrich KL, Inman RD. Infectious agents in chronic rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13:300-4.
3. Turnbaugh PJ, et al. The human microbiome project. *Nature*. 2007; 449:804-10.
4. Peterson J, et al. The NIH human microbiome project. *Genome Res*. 2009;19:2317-23.
5. Scher JU, Abramson SB. The microbiome and rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7:569-78.
6. Eckburg PB, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308:1635-8.
7. Domínguez-Bello MG, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:11971-5.
8. Macpherson AJ, Uhr T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science*. 2004;303:1662-5.
9. Koenig JE, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;108:4578-85.
10. Chervonsky AV. Influence of microbial environment on autoimmunity. *Nat Immunol*. 2010;11:28-35.
11. Arumugam M, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473:174-80.
12. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009; 9:313-23.
13. Mikuls TR, et al. Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Int Immunopharmacol*. 2009;9:38-42.
14. Ivanov II, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*. 2009;139:485-98.
15. Wu HJ, et al. Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells. *Immunity*. 2010;32:815-27.
16. Cerf-Bensussan N, Gaboriau-Routhiau V. The immune system and the gut microbiota: friends or foes? *Nat Rev Immunol*. 2010;10:735-44.
17. Scher JU, et al. Characteristic oral and intestinal microbiota in rheumatoid arthritis (RA): a trigger for autoimmunity? *Arthritis Rheum*. 2010; 62 Suppl 10. doi: 10.1002/art.29156.
18. Frank DN, et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:13780-5.
19. Gómez A, Luckey D, Yeoman CJ, et al. Loss of sex and age driven differences in the gut microbiome characterize arthritis-susceptible *0401 mice but not arthritis-resistant *0402 mice. *PLoS One*. 2012;7:4.