Papel del microbioma en enfermedades reumáticas

Role of the microbiome in rheumatic diseases

Daniel X. Xibillé-Friedmann*

Departamento de Reumatología, Hospital General de Cuernavaca, Servicios de Salud de Morelos, Cuernavaca, Morelos, México

Resumen

El organismo humano mantiene una relación simbiótica con una gran variedad de microorganismos bacterianos, virales y fúngicos a los que se denomina microbiota. La microbiota y sus genes relacionados, el microbioma, desempeñan funciones fisiológicas, aunque hay creciente evidencia que apunta al hecho de que la pérdida de esta homeostasis contribuye a procesos asociados a enfermedad, incluyendo las enfermedades reumáticas, en donde un creciente cuerpo de evidencia apunta al papel que juega esta disbiosis en el desencadenamiento del proceso patogénico, su mantenimiento y el daño asociado a la enfermedad, así como la respuesta al tratamiento, particularmente en artritis reumatoide, espondiloartritis y lupus eritematoso sistémico, entre otras.

Palabras clave: Microbioma. Enfermedades reumáticas. Artritis reumatoide.

Abstract

The human organism maintains a symbiotic relationship with a great variety of bacterial, viral and fungal microorganisms, the whole of which is called the microbiota. The microbiota and its related genes, the microbiome, perform physiological functions, although recent data points to the fact that the loss of this homeostasis contributes to disease-associated processes, including rheumatic diseases, where a growing body of evidence points to the role this dysbiosis plays in the triggering of the pathogenic process, its maintenance and the damage associated with the disease, as well as the response to treatment, particularly in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis and systemic lupus erythematosus, among others.

Key words: Microbiome. Rheumatic disease. Rheumatoid arthritis.

Introducción

El cuerpo humano está colonizado por una cantidad importante y genéticamente diversa de microorganismos cuyo conjunto se denomina microbiota. El número de estos microorganismos es considerablemente superior al de nuestras células y el número de genes codificados por el microbioma (el genoma de toda la microbiota) humano supera en 100 veces al genoma humano. La microbiota humana se considera un factor

importante en los procesos relacionados con la salud, ya sea por influencia directa o por interacción con otros determinantes como la genética, la dieta, el estilo de vida, el acceso a cuidados médicos, la higiene y el exposoma (la totalidad de los factores ambientales al que los humanos se exponen durante su vida)¹. La microbiota contribuye a la inmunidad sistémica y a la inflamación local en las mucosas, así como a las enfermedades resultantes de su desregulación.

Correspondencia:

*Daniel X. Xibillé-Friedmann
E-mail: daniel.xibille@uaem.mx
2696-6867 / © 2021 Permayer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 10-07-2021

Fecha de aceptación: 04-08-2021

DOI: 10.24875/IMIDS.M21000010

Disponible en internet: 25-10-2021

Rev Mex Enferm Inflam Inmunomed. 2021;95(3):56-66

www.IMIDSMexico.com

La inflamación intestinal y la microbiota se han asociado desde hace décadas con enfermedades musculoesqueléticas como la espondiloartritis (SpA, que incluye la espondilitis anquilosante EA, artritis psoriásica APso y artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal EII) y la artritis reumatoide (AR), y también tienen un papel en otras enfermedades como el lupus eritematoso sistémico (LES)¹. Hay evidencia sustancial que demuestra la presencia de alteraciones en la composición de la flora microbiana en individuos en las etapas preclínicas de algunas enfermedades reumáticas, principalmente AR². Esto sugiere, por ejemplo, un papel de la disbiosis intestinal en el desarrollo de la AR y en el mantenimiento de la inflamación sistémica a largo plazo³. Los modelos propuestos para explicar esta interacción, así como la pérdida de la homeostasis entre sus componentes, parten del hecho de que el intestino está poblado por la mayoría de las células inmunitarias innatas y adaptativas del organismo y, por lo tanto, a menudo se describe como el órgano inmunitario más grande del cuerpo^{4,5}.

Las complejas interacciones que pueden ocurrir entre una flora bacteriana intestinal alterada y un sistema inmunitario genéticamente predispuesto a la autoinmunidad podrían dar lugar al desarrollo de una inflamación sistémica que también involucra a las articulaciones. En la actualidad es imposible establecer si estas alteraciones son el resultado de interacciones entre el medio ambiente y el sistema inmunitario innato en pacientes genéticamente susceptibles a la AR, o si son consecuencia de un proceso inflamatorio sistémico que involucra específicamente al intestino. Sin embargo, los datos derivados de modelos murinos de artritis y los estudios realizados en pacientes con AR en estadio inicial sugieren fuertemente que estas alteraciones podrían preceder al inicio de la enfermedad y de alguna manera representar un desencadenante oculto de inflamación sistémica⁵ (Fig. 1).

El objetivo de esta revisión es describir de manera general cómo las alteraciones en la composición del microbioma contribuyen a la fisiopatología de las enfermedades reumáticas y discutir las estrategias actuales para modular la microbiota alterada y sus aplicaciones terapéuticas.

Influencia de la microbiota sobre la respuesta inmunitaria

El establecimiento de la interacción huésped-microbio ocurre temprano en la vida. La infancia parece ser un periodo crítico para la colonización intestinal, lo cual

Figura 1. Aparatos y sistemas en los cuales la disbiosis conduce a enfermedad reumática.

tiene efectos marcados sobre la maduración del sistema inmunitario. La modificación de este proceso de colonización por la manera en la que se nace (parto o cesárea), la lactancia o la administración de antibióticos se ha relacionado con resultados de salud a largo plazo. Por ejemplo, la falta de contacto con la microbiota vaginal y perineal de las madres en los niños nacidos por cesárea da como resultado una microbiota fecal diferente, cuya composición está determinada más por la microbiota de la piel materna y los microorganismos en el ambiente hospitalario que la microbiota de los niños nacidos por parto vaginal⁶. Estas diferencias en la colonización temprana aún se pueden distinguir después de varios años y se han sugerido como un posible factor subyacente de la prevalencia de diabetes *mellitus* tipo 1, asma y enfermedad celíaca entre los individuos nacidos por cesárea⁷⁻⁹. La lactancia materna reduce el riesgo de asma y enfermedad celíaca más adelante en la vida, mientras que el uso de antibióticos en el primer año de vida aumenta el riesgo de EII en la infancia^{10,11}.

La microbiota de la mucosa tiene un gran potencial para interactuar con el huésped, tanto de manera positiva como negativa, debido a la proximidad del huésped al microorganismo, particularmente en la gran superficie intestinal. Por lo tanto, el sistema inmunitario necesita estar alerta, lo que se ilustra por el hecho de que el tejido linfóide asociado al intestino representa el 70% del sistema inmunitario del cuerpo y el 80% de todas las células plasmáticas productoras de inmunoglobulina (Ig) A residen en el intestino, específicamente en la lámina propia. Tanto la respuesta inmunitaria innata como la adaptativa pueden responder a la microbiota. Existe una señalización constante entre los

microorganismos y el huésped en el epitelio intestinal¹². Las células epiteliales intestinales y las células dendríticas que sobresalen más allá del epitelio son cruciales para generar una respuesta más específica que conduzca a la protección a largo plazo. En el intestino, los antígenos microbianos pueden ser reconocidos por una variedad de células presentadoras de antígenos, incluidas las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B. Sin embargo, antes de que pueda tener lugar el reconocimiento los antígenos deben cruzar la barrera epitelial, lo que puede ocurrir a través de las células epiteliales intestinales o mediante otros tipos de células especializadas, como las células M. Las células dendríticas pueden tomar muestras de antígenos directamente en la luz intestinal, después de lo cual suelen migrar a los ganglios linfáticos mesentéricos. Aquí, las células dendríticas pueden modular la activación y maduración de los linfocitos T en subconjuntos funcionales especializados (subconjuntos de células T cooperadoras Th como células Th1, Th2 o Th17, o células T reguladoras Treg) tras el reconocimiento de antígenos. La producción de IgA por los linfocitos B, que tiene un papel fundamental en la protección antimicrobiana dentro del intestino, está regulada principalmente por los linfocitos T cooperadores foliculares¹³ (Fig. 2).

La maduración de las células B en células plasmáticas secretoras de IgA de alta afinidad ocurre dentro de las placas de Peyer en los recién nacidos y ayuda a mantener una barrera inmunológicamente activa dentro del intestino hasta la edad adulta. También se ha demostrado que algunas IgA de baja afinidad se generan en folículos linfoides aislados y en la lámina propia de una manera independiente de las células T, y requieren de las células linfoides innatas (ILC), así como de receptores tipo *toll* y/o señalización mediada por citocinas inflamatorias para su maduración¹⁴.

Como se mencionó anteriormente, la microbiota intestinal tiene un impacto considerable en el mantenimiento de un equilibrio homeostático local, principalmente en la inmunidad a nivel intestinal en el huésped y debido a su capacidad para influir en las respuestas inmunitarias. Por lo tanto, la disbiosis (es decir, la pérdida de este equilibrio) puede conducir, entre otras cosas, a la EII, quizá el ejemplo más directo de una enfermedad con influencia directa de la microbiota¹⁵. Hay evidencia que sugiere que un aumento en los patobiontes (simbiontes microbianos que pueden causar enfermedades tras alteraciones en el microambiente intestinal) y/o una disminución de los simbios (especies comensales con efectos beneficiosos para

Figura 2. Interrelación entre microbioma y factores asociados al desarrollo de enfermedad.

el huésped) crea un desequilibrio en las respuestas inmunitarias innata y adaptativa, lo que da como resultado el inicio de la inflamación y la consecuente alteración local del tejido y el desarrollo de enfermedad clínicamente detectable¹⁶ (Fig. 3).

Regulación de la inmunidad intestinal y sistémica por la microbiota

Cierta microbiota, particularmente los clostridios productores de butirato, pueden modular las células Treg. La administración de clostridios productores de butirato como *Faecalibacterium prausnitzii* y *Butyricicoccus pullicaecorum* a modelos animales de inflamación parece disminuir la aparición de lesiones macroscópicas en la mucosa intestinal^{17,18}. Las observaciones en modelos *in vitro*, modelos animales e individuos humanos sanos indican que *F. prausnitzii* en particular reside preferentemente cerca del epitelio intestinal¹⁹. Esta proximidad podría permitir la secreción de butirato cerca del epitelio, lo que podría fortalecer la barrera intestinal. Atarashi, et al.²⁰ demostraron que la asociación de ratones libres de gérmenes con *Clostridia* productores de butirato da como resultado una regulación positiva de FOXP3, que es crucial para la función de las células Treg. Además de los clostridios productores de butirato, otros microorganismos típicos de la mucosa también tienen efectos sobre la función inmunitaria intestinal del huésped. Por ejemplo, *Bacteroides fragilis* puede producir polisacárido A (PSA), lo que afecta al sistema inmunitario en las primeras etapas de la colonización. El sistema inmunitario de los ratones libres de gérmenes suele estar sesgado hacia una

Figura 3. Interrelación regulatoria entre niveles de la respuesta inmunitaria y la microbiota intestinal (*adaptada de van de Wiele, et al., 2016¹*).

respuesta inmunitaria humoral controlada por células Th2. La asociación de ratones libres de gérmenes con *B. fragilis* productor de PSA o el tratamiento con PSA estimula el desarrollo de inmunidad mediada por células Th1, que a su vez protege y suprime la inflamación²¹.

Otro ejemplo de una función inmunomoduladora marcada de la microbiota es la capacidad de las bacterias filamentosas segmentadas (SFB) para dirigir al sistema inmunitario de los ratones hacia una mayor producción de células Th17, protegiendo así a los animales de agentes infecciosos²². También se ha demostrado que las SFB presentes durante el proceso de colonización neonatal en ratones son componentes microbianos importantes en el desarrollo de autoinmunidad sistémica en la vida adulta²³.

El papel de la microbiota en la regulación de las respuestas inmunitarias del huésped se evidencia mejor en ratones desarrollados en condiciones libres de gérmenes. El análisis del sistema inmunitario innato y adaptativo de los ratones libres de gérmenes reveló que un entorno libre de microbiota se asocia con una producción reducida de péptidos antimicrobianos, lo que resulta en una mayor susceptibilidad a las infecciones microbianas. Ejemplo de esto es que la microbiota contribuye a la producción de moléculas antimicrobianas

REG3 γ y REG3 β en ratones, y la producción deficiente de estas moléculas se asocia con una mayor susceptibilidad a la infección por *Listeria monocytogenes* y *Yersinia pseudotuberculosis*, respectivamente^{24,25}.

El desarrollo de fagocitos, como los neutrófilos, también se ve afectado en ratones libres de gérmenes, lo que da como resultado una defensa del huésped deteriorada contra *Escherichia coli* K1 y *Klebsiella pneumoniae*²⁶. Además, la exposición neonatal a microorganismos limita la expansión de las células T asesinas naturales invariantes en el pulmón y el colon de ratones libres de patógenos específicos, lo que hace que los animales sean menos susceptibles al asma con componente alérgico inducido por ovoalbúmina que los animales libres de gérmenes. Las observaciones en gemelos humanos monocigóticos y dicigóticos han demostrado que factores no hereditarios como la microbiota tienen un efecto drástico sobre el sistema inmunitario, lo que sugiere que la microbiota intestinal podría contribuir con gran parte de la variabilidad inmunitaria que se observa en los seres humanos^{27,28}.

Disbiosis y enfermedad reumática

Se ha demostrado que hay genes de susceptibilidad que tienen un papel importante en el desarrollo de la

AR, pero es probable que los factores ambientales también sean críticos en este proceso, como se infiere por una tasa de concordancia bastante baja de AR en gemelos monocigóticos. El desarrollo de anticuerpos antipeptido citrulinado cíclico (ACPA), altamente específicos para AR, ocurre mucho antes del inicio de la enfermedad y está relacionado con factores ambientales como el tabaquismo. Esta observación ha llevado a la idea de que sitios de la mucosa distintos al intestino podrían contribuir a la patogénesis de la AR. En los últimos años, varios estudios destacaron que los cambios en la composición de la microbiota en la cavidad oral, el intestino y posiblemente el pulmón podrían facilitar la aparición de AR²⁹.

Varios estudios observacionales han encontrado una asociación entre la AR y la enfermedad periodontal. La enfermedad periodontal ocurre con mayor frecuencia y tiende a ser más grave en pacientes con AR que en controles sanos³⁰ y la AR de nueva aparición se ha relacionado con la presencia de enfermedad periodontal. Gran parte de la investigación sobre la relación entre el microbioma oral y la AR se ha centrado en *Porphyromona gingivalis*, porque estas bacterias tienen la propiedad única de albergar un gen que codifica para la peptidil arginina deiminasa (PAD), una enzima que cataliza la conversión de residuos de arginina en citrulina³¹. Este papel es de particular interés porque la citrulinación de proteínas (como vimentina, queratina y α -enolasa) se asocia con la producción de ACPA en determinadas condiciones. Por lo tanto, *P. gingivalis* podría contribuir a la inducción de ACPA, un fuerte predictor de la aparición de AR³². Por el contrario, el tratamiento de la enfermedad periodontal podría reducir los niveles de ACPA circulantes y anticuerpos contra *P. gingivalis*. Por último, se encontró ADN de *P. gingivalis* y *Prevotella nigrescens* en suero y líquido sinovial de pacientes con AR^{33,34}.

En un pequeño estudio que incluía hibridación de ARNr 16S de bajo rendimiento, Vaahtovuori, et al.³⁵ identificaron disbiosis en la microbiota fecal de pacientes con AR recién diagnosticada, mientras que la disbiosis no estaba presente en la microbiota fecal de los pacientes control con fibromialgia. Otro estudio³⁶ utilizó primers de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el ADN de *Lactobacillus* para demostrar que la microbiota fecal de pacientes con AR contenía una mayor diversidad de *Lactobacilli* en comparación con la microbiota de controles sanos. Más recientemente, la secuenciación del ARNr 16S mostró una fuerte correlación entre la enfermedad y la presencia de *Prevotella copri* y la pérdida de *Bacteroides* en el

microbioma fecal en pacientes con AR de nueva aparición no tratados³⁷. Por último, el ARNr bacteriano de comensales naturales como *Clostridium* spp. se han aislado en el tejido sinovial de pacientes con AR, pero no de pacientes con osteoartritis o con lesiones traumáticas cerradas de rodilla³⁸.

La relación entre la mucosa respiratoria, que alberga su propia microbiota característica, y la AR también está recibiendo cada vez más atención. Esta interrelación se complica por la posible influencia del tabaquismo, que se asocia con un aumento de la inflamación de las vías respiratorias y, en algunos estudios, también se ha relacionado con cambios en la microbiota de las vías respiratorias, particularmente en la abundancia relativa de *Prevotella* y *Porphyromonas*^{39,40}. La literatura, sin embargo, no es del todo consistente en esta área.

Una observación clave que hace que el pulmón sea un sitio particularmente interesante para estudiar es el fuerte vínculo entre el tabaquismo, la citrulinación y la AR. Fumar conduce a una mayor expresión de PAD y citrulinación de proteínas en las células obtenidas por lavado broncoalveolar de fumadores sin artritis⁴¹. Además, se ha demostrado que los polimorfismos de PAD, como PADI4, predisponen a los fumadores masculinos a desarrollar AR⁴². También se han encontrado ACPA y factor reumatoide en esputo inducido de pacientes con AR en estadio temprano⁴³. Sin embargo, la relación entre el tabaquismo y la autoinmunidad en la AR podría ser más compleja de lo que se pensaba anteriormente, ya que se ha encontrado citrulinación de vimentina, un autoantígeno importante en la AR, en los pulmones de no fumadores y fumadores con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lo que sugiere que la citrulinación en los pulmones de los fumadores se debe principalmente a la inflamación⁴⁴. En conjunto, la evidencia disponible indica que el pulmón podría ser un sitio temprano de lesión relacionada con la autoinmunidad y un sitio de generación de autoinmunidad relacionada con la AR. Por lo tanto, la generación de autoinmunidad relacionada con la AR podría desencadenarse, o al menos modularse, por la presencia de microbiota proinflamatoria derivada del tejido periodontal.

En el caso de las SpA, aunque su etiología se desconoce, datos de modelos experimentales y en seres humanos sugieren que las bacterias juegan un papel en el inicio y mantenimiento de las diversas formas de la enfermedad (EA, APso, etc.) en individuos genéticamente predispuestos. La composición del microbioma cecal de ratas Lewis transgénicas para HLA-B27 y

β 2-microglobulina humana fue disbiótica en comparación con los microbiomas de ratas Lewis *wild type*⁴⁵. De manera similar, bajo condiciones libres de patógenos, los ratones BALB/c ZAP70W163C sKg muestran una disbiosis fecal dependiente de la interleucina (IL) 23, pero permanecen sanos^{46,47}. Sin embargo, estos ratones desarrollan SpA tras la administración de β -glucano microbiano, lo que provoca un incremento en la producción de IL-23 y la diferenciación de células Th17⁴⁸. Los heterocigotos deficientes en SKG.ZAP70, que desarrollan una inmunodeficiencia más grave, presentan artritis espontánea incluso en condiciones específicas libres de patógenos, lo que demuestra que la inmunidad adaptativa es fundamental para la interfaz huésped-microbio y la susceptibilidad a la enfermedad⁴⁹. Un número creciente de estudios también ha demostrado la presencia de disbiosis intestinal en pacientes con EA, lo que correlaciona con la actividad de la enfermedad y la activación de las células inmunitarias⁵⁰.

En relación con la manera en la que el tratamiento influye en esta dinámica, debe considerarse que hay problemas fundamentales que surgen en la interpretación de los estudios que secuencian y analizan el microbioma, derivado de la variabilidad metodológica, la heterogeneidad de las muestras analizadas y las diferentes etnias y dietas de los pacientes incluidos⁵¹. La disbiosis no es un proceso estático y los efectos de los agentes biológicos pueden influir de manera potente en la composición del microbioma intestinal en pacientes con EA. En particular, el efecto del tratamiento sobre la disbiosis intestinal EA se ha evaluado en dos estudios de 2019. En un estudio de una cohorte de casos y controles de 250 individuos chinos Han, la terapia con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) se acompañó de una normalización del microbioma alterado que se observó en pacientes con EA no tratados en comparación con el de individuos sanos⁵².

La terapia con inhibidores del TNF en pacientes con EA también se asoció con una reducción en la concentración de péptidos bacterianos potencialmente artritógenos en comparación con pacientes no tratados. En un estudio de 15 pacientes con APso o SpA y 15 individuos sanos, el tratamiento con inhibidores de IL-17 resultó en cambios estadísticamente significativos en las concentraciones de taxones específicos en pacientes con SpA en comparación con aquellos tratados con inhibidores de TNF, particularmente aquellos relacionados a *Clostridium* spp. y *Candida albicans*. Estos cambios se relacionaron con cambios en la

composición de la microbiota, las vías metabólicas involucradas y las citocinas relacionadas. Las muestras de tejido ileal mostraron que en pacientes con SpA que desarrollaron enfermedad de Crohn clínicamente manifiesta durante el tratamiento con inhibidores de la IL-17 se produjo una expansión específica de las células linfoides innatas del grupo 2, productoras de IL-25⁵³.

Aunque la asociación entre EA y disbiosis intestinal parece ser fuerte, los datos mecanicistas y funcionales que relacionan causalmente a la disbiosis con la activación de células inmunitarias innatas y adaptativas en EA todavía son escasos. El estudio de la composición microbiana no proporciona información sobre la interacción y el efecto de la microbiota sobre los tejidos de la mucosa del huésped y células inmunitarias. Algunos experimentos *in vitro* han demostrado un incremento en el número de las células productoras de interferón (IFN) gamma en respuesta a un péptido bacteriano producido por ciertas especies en el intestino de pacientes con EA que imita el colágeno tipo II⁵⁴. Los péptidos bacterianos homólogos a los epítomos presentados por HLA-B27 se enriquecen en las heces de pacientes con EA, lo que sugiere que estos péptidos podrían estar involucrados en la inducción y mantenimiento de la respuesta inmunitaria en pacientes con EA⁵². El HLA-B27 tiene un efecto importante sobre el perfil del microbioma intestinal, incluso en ausencia de enfermedad, lo que respalda la idea de que la disbiosis observada en EA está, al menos en parte, influenciada por genes asociados a EA, en lugar de ser secundaria a la enfermedad o a su tratamiento⁵⁵. También se ha investigado la reactividad de la IgA intestinal hacia las bacterias residentes en el intestino; la secuenciación de bacterias recubiertas de IgA de pacientes con SpA asociada a la enfermedad de Crohn reveló un enriquecimiento en *Escherichia coli* adherente invasiva que podría desencadenar reacciones inmunitarias mediadas por células Th17 de la mucosa tras la transferencia a ratones libres de gérmenes⁵⁶.

Estas observaciones muestran la capacidad de los microbios asociados a SpA para inducir una respuesta Th17 y, posiblemente, una respuesta adaptativa IgA-específica. Se ha demostrado un incremento de las concentraciones séricas de IgA en pacientes con EA, artritis reactiva o artritis indiferenciada⁵⁷. Curiosamente, experimentos realizados sobre un modelo de SpA en ratas sugiere la participación del HLA-B27 en la determinación de la respuesta de IgA hacia las bacterias intestinales⁵⁸. Teniendo en cuenta el efecto de la disbiosis sobre la mucosa intestinal, las células de Paneth ileales se activan en pacientes con EA y producen

mayores cantidades de péptidos antimicrobianos. La presencia de disbiosis en pacientes con EA se asocia con profundas alteraciones tanto de la barrera epitelial intestinal (incluida la regulación a la baja de las proteínas de unión estrecha claudina 4 y ocludina, y la regulación al alza de zonulina), como de la barrera vascular intestinal (incluida la regulación a la baja de la molécula de adhesión célula-célula cadherina vascular endotelial y molécula de adhesión en unión (JAMA), y la regulación positiva de la proteína asociada a la vesícula del plasmalema, un marcador de la permeabilidad de las células endoteliales). A su vez, estas alteraciones se asocian a la translocación de productos bacterianos intestinales a la sangre en pacientes con EA, lo que modula significativamente el fenotipo y función de los monocitos circulantes⁵⁹.

Tomados en conjunto, estos hallazgos indican que la disbiosis que ocurre en el intestino en personas con EA modula profundamente la integridad de la barrera intestinal y las respuestas inmunitarias innatas locales y sistémicas. Sin embargo, aunque las alteraciones en la composición de la microbiota intestinal y el aumento de la permeabilidad intestinal se han relacionado principalmente con la activación de ILC y los subconjuntos de linfocitos T en SpA, los cambios en el microbioma también ocurren en enfermedades caracterizadas por autoinmunidad prominente como el LES, lo que sugiere que la disbiosis *per se* no es exclusiva de la autoinflamación que se asocia con estas enfermedades⁶⁰.

En 2018, varios trabajos evidenciaron relaciones previamente insospechadas entre el LES y las comunidades microbianas intestinales comensales que podrían considerarse factores ambientales internos pasados por alto. Curiosamente, una bacteria comensal, *Enterococcus gallinarum*, que se asocia al desarrollo de un síndrome similar al lupus en ratones, se detectó en biopsias hepáticas de pacientes con hepatitis autoinmune y de algunos pacientes con LES, lo que implica a este mecanismo en la patogénesis de esta enfermedad autoinmune. Inexplicablemente, la secuenciación del gen de ARNr 16S, una técnica ampliamente utilizada para medir la composición de la microbiota, no pudo identificar a tales bacterias en las muestras fecales de los ratones, a pesar de la evidencia de *E. gallinarum* en el intestino delgado mediante cultivo y ensayos *in situ*⁶¹. Este hallazgo es desconcertante, pero podría sugerir que las expansiones locales a gran escala de poblaciones bacterianas en el intestino no son un requisito previo esencial para la translocación bacteriana.

En condiciones de salud, la barrera intestinal está intacta y una diversidad de especies componen la microbiota intestinal en un equilibrio dinámico. El desarrollo de LES manifiesto podría estar asociado con una diversidad restringida de microbiota intestinal y una barrera intestinal deteriorada que conduzca a su vez a una serie de eventos inmunitarios asociados a disbiosis. La translocación de bacterias a los ganglios linfáticos y al hígado puede resultar en la activación del sistema del receptor de aril-hidrocarburos, un incremento en la expresión de genes relacionados con el IFN tipo I y producción de autoanticuerpos. La colonización intestinal temprana da forma al repertorio de linfocitos B y contribuye tanto al equilibrio de las especies de la microbiota como a la sensibilización a ortólogos bacterianos de autoantígenos humanos implicados en la patogénesis autoinmune. La exposición a ortólogos bacterianos puede estimular la producción de autoanticuerpos (como aquellos contra la ribonucleoproteína Ro60)⁶². Se han descrito las comunidades de microbiota fecal y oral de pacientes con síndrome de Sjögren primario o LES. En comparación con los individuos de la población general, estos pacientes comúnmente tenían una microbiota intestinal menos diversa. Aunque la representación de los taxones intestinales individuales fue similar entre los dos grupos de pacientes, la composición de la microbiota oral difirió sustancialmente, lo que sugiere que la microbiota oral podría tener diferentes roles en la patogénesis de estas dos condiciones⁶³.

Otro estudio, utilizando un análisis transversal de pacientes con LES que tenían una amplia gama de manifestaciones clínicas de la enfermedad, ha relacionado la expansión intestinal del simbionte intestinal *Ruminococcus gnavus* con LES⁶⁴. Las respuestas de IgG en suero a este candidato patobionte se correlacionaron directamente con la actividad de la enfermedad y con los niveles de anticuerpos anti-ADN nativo (pronósticos para el desarrollo de nefritis lúpica)⁶⁵.

Microbiota como parte de las estrategias terapéuticas en enfermedades reumáticas

Aunque la investigación se enfoca en el papel que juega la microbiota como determinante de la patogenia en enfermedades autoinmunes, recientemente se ha ampliado para incluir a los mecanismos por los cuales el contenido genético agregado del microbioma intestinal codifica a la maquinaria enzimática que modula la farmacocinética y la respuesta a los fármacos inmunomoduladores⁶⁶. El estudio de las interacciones

fármaco-microbioma, denominado farmacomicrobiómica, se basa en evidencia que data de la década de 1930 sobre cómo los microorganismos afectan al metabolismo de los fármacos. La nueva tecnología de secuenciación permite a los investigadores disecar cada vez con más detalle los miembros constituyentes de la microbiota intestinal y sus genes, e investigar el efecto de las variaciones dentro del microbioma intestinal humano sobre las drogas. Esto ya ha proporcionado importantes conocimientos sobre los efectos del microbioma en la respuesta al tratamiento en autoinmunidad y oncología, en particular los relacionados con los resultados clínicos del uso de los inhibidores de puntos de control y las terapias biológicas⁶⁷.

Para el análisis del microbioma intestinal y/o sus funciones codificadas genéticamente como predictores de la respuesta a terapias biológicas que se usan para el tratamiento de enfermedades autoinmunes se han utilizado métodos de farmacomicrobiómica. Tres estudios⁶⁸⁻⁷⁰ prospectivos que analizaron muestras de pacientes con EII buscaron asociaciones entre las características del microbioma y la respuesta a los inhibidores del TNF en pacientes sin tratamiento biológico con colitis ulcerosa, el bloqueador de la integrina $\alpha 4\beta 7$ vedolizumab en pacientes con EII y ustekinumab, un bloqueador de IL-12 e IL-23 en pacientes con enfermedad de Crohn.

La farmacomicrobiómica también se ha aplicado al estudio de fármacos utilizados para el tratamiento de enfermedades reumáticas en humanos. Por ejemplo, se ha demostrado que el destino metabólico del paracetamol (acetaminofeno) está significativamente asociado con la concentración urinaria de sulfato de p-cresol, un metabolito derivado de la microbiota intestinal humana, antes de que el paciente reciba el tratamiento⁷¹. Los profármacos con enlaces azo utilizados en el tratamiento de la EII y las artritis inflamatorias (incluida la sulfasalazina), dependen de las bacterias del colon para la escisión de los enlaces azo mediante azorreductasas microbianas, que liberan el compuesto biológicamente activo en el intestino grueso. Estas enzimas son ubicuas en el microbioma intestinal humano y cada azorreductasa puede unirse a múltiples sustratos. Sin embargo, la velocidad a la que se metabolizan los compuestos azo depende del sustrato. Además, la microbiota intestinal puede metabolizar los metabolitos posteriores de estas reducciones azo; por ejemplo, el ácido aminosalicílico es inactivado por las *N*-acetiltransferasas de arilamina bacterianas. Es importante destacar que la actividad de las azorreductasas tiene una alta variabilidad entre individuos, lo que

subraya aún más la necesidad de incorporar el análisis de microbiomas intestinales y la metabolómica cuando se estudian las disparidades clínicas en la eficacia de los fármacos⁷². Esta necesidad se ha ejemplificado en un estudio que utilizó un simulador de colon *in vitro* para determinar las tasas de metabolismo de la sulfasalazina y otros profármacos con enlaces azo en presencia de bacterias del colon de origen humano⁷³.

El microbioma intestinal también se ha explorado como modulador del resultado clínico del tratamiento con terapias con anticuerpos monoclonales para la artritis inflamatoria. En 2018, un estudio piloto⁷⁴ investigó si la microbiota intestinal basal de pacientes con SpA axial predecía la respuesta a la inhibición del TNF. La evaluación de las heces de 19 pacientes que usaron 16S-seq antes y tres meses después del tratamiento anti-TNF, junto con evaluaciones de la actividad clínica de la enfermedad, evidenció una alta abundancia relativa de *Burkholderiales* antes del inicio de la terapia anti-TNF y que resultaba modestamente predictiva de respuesta en el futuro, aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos después de la corrección para confusores múltiples. Un interesante estudio en un modelo murino de SpA activada por β -1,3-glucano (curdlan) reveló que el tratamiento de ratones SKG con anticuerpos monoclonales anti-IL-23 antes de la inyección de curdlan no solo suprimió el desarrollo de las manifestaciones clínicas, sino también cambió la composición de la microbiota fecal (con un aumento en la abundancia relativa de *Clostridiales* y *Lactobacillaceae*) y evitó el crecimiento de patobiontes asociados a SpA. Estos resultados sugieren que la interacción entre IL-23 del huésped y las bacterias intestinales podría promover la aparición de SpA clínicamente evidente en individuos genéticamente predispuestos⁴⁷.

La microbiota intestinal también se altera en pacientes con APso de nueva aparición, con disbiosis similar a la observada en pacientes con EII⁷⁵. El tratamiento farmacológico bloqueando IL-17 o TNF también afecta la microbiota intestinal bacteriana y fúngica de los pacientes con APso y SpA. La abundancia relativa de varios taxones bacterianos específicos, particularmente *Clostridiales*, cambia después de ambos tratamientos y los cambios son más prominentes con el bloqueo de IL-17 en comparación con el bloqueo de TNF⁵³. Curiosamente, en un subgrupo de pacientes, el inicio de anti IL-17A se asoció con una perturbación de los taxones de los hongos intestinales, particularmente *Candida albicans*⁷⁶. Estos resultados no son inesperados, ya que la mayoría de los ensayos clínicos han

informado casos de candidiasis orofaríngea después del bloqueo de IL-17A. Sin embargo, la candidiasis intestinal podría ayudar a explicar por qué esta estrategia de tratamiento fracasó en la EI y podría predecir que un pequeño subgrupo de pacientes con SpA tratados con estos productos biológicos desarrollará una EI subclínica⁷⁷.

Un estudio realizado en ratones libres de gérmenes y tratados con antibióticos demostró una disminución de la absorción intestinal y el metabolismo del metotrexato en estos ratones en comparación con los ratones *wild type*, lo que sugiere un papel fundamental del microbioma intestinal en la biotransformación de este fármaco⁷⁸. Además, se ha descubierto que los microbiomas intestinales de pacientes con AR de inicio reciente no tratada varían en las vías metabólicas de purinas derivadas de bacterias, incluida la biosíntesis de tetrahidrofolato (y otras purinas), que podrían modular la absorción, biodisponibilidad y efectos terapéuticos posteriores del metotrexato oral³⁷. Un estudio de 2015³⁶ encontró que el microbioma oral (y en un grado significativamente menor el microbioma intestinal) distingue a los individuos con AR de los controles sanos, y que las alteraciones del microbioma se correlacionan con los índices clínicos y la respuesta a la terapia, lo que sugiere un potencial valor diagnóstico y pronóstico. Sin embargo, este estudio se centró principalmente en pacientes con AR establecida, es decir, con varios años desde su inicio, que se sabe albergan un microbioma intestinal marcadamente distinto en relación con los pacientes con AR de nueva aparición. Además, la respuesta al metotrexato se predijo sobre la base de la abundancia de especies catalogadas por metagenómica en lugar de ortólogos de genes específicos, lo que excluye un análisis funcional detallado⁷⁹. Un estudio que utilizó 16S-seq demostró que, con el tiempo, el metotrexato oral a las dosis que se usan convencionalmente en la AR no produce perturbaciones constantes en la ecología microbiana intestinal⁸⁰. Sin embargo, aplicando métodos *in vitro* y gnotobióticos se puede observar que el metotrexato afecta la composición de la microbiota intestinal de ratones humanizados de una manera dependiente de la dosis e inhibe directamente el crecimiento de algunas bacterias intestinales humanas⁸¹.

En conjunto, estos datos sugieren que el metotrexato, al alterar la fisiología bacteriana, podría ejercer sus efectos antiinflamatorios en parte al modular el microbioma intestinal de los pacientes con AR. Curiosamente, los estudios en curso han demostrado que los microbiomas previos al tratamiento de pacientes con AR de

nueva aparición se pueden utilizar para diferenciar a los que responden al metotrexato de los que no responden. Además, el uso de técnicas de aprendizaje automático ha dado como resultado un modelo predictivo robusto, y las concentraciones restantes de metotrexato después de la incubación *ex vivo* con muestras pretratamiento de pacientes con AR de nueva aparición se correlacionaron con la magnitud de la respuesta clínica futura, lo que sugiere un efecto directo del microbioma intestinal sobre la biodisponibilidad del metotrexato y la respuesta a la terapia⁸².

Juntos, estos resultados proporcionan el primer paso hacia el uso del microbioma intestinal para predecir la respuesta a la terapia con metotrexato oral en pacientes con AR de nueva aparición e incluso su uso como un objetivo para manipulación en el tratamiento de enfermedades reumáticas y autoinmunes. Se está trabajando para comprender si la administración parenteral de metotrexato (y terapias biológicas) también puede verse afectada por el microbioma intestinal y si el uso del microbioma como predictor de respuesta se puede aplicar a otros medicamentos antirreumáticos orales (p. ej., inhibidores de JAK).

Conclusiones

Cada vez hay más evidencia que muestra que la microbiota influye en un amplio espectro de enfermedades reumáticas, incluidas la SpA, APso, AR y LES. Es interesante señalar que los sitios críticos donde las interacciones huésped-microorganismo modulan las respuestas inflamatorias pueden no ser idénticos en cada una de estas enfermedades. El intestino (íleon y colon) es el sitio más estudiado en SpA, mientras que el pulmón y la piel son de particular interés en AR y APso, respectivamente. La influencia de la microbiota sobre la enfermedad reumática también depende del momento y de determinadas condiciones, por ejemplo, el periodo neonatal.

En la actualidad, parece poco probable que el tratamiento de la microbiota se convierta en una solución para el tratamiento de las enfermedades reumáticas. Sin embargo, cuando se trata de una enfermedad multifactorial, un enfoque multifactorial de la terapia podría ser una estrategia útil en ciertas etapas de la enfermedad. Entre otros factores (genética, inmunidad y medio ambiente), la modulación de la microbiota y su interacción con el huésped puede ser una estrategia para controlar o prevenir enfermedades reumáticas.

Si los cambios en el estilo de vida, como la higiene, el uso de antibióticos, la dieta o el tabaquismo (que

influyen en varios microorganismos de múltiples maneras) contribuyen al inicio o a la gravedad y evolución de las enfermedades reumáticas, es todavía una cuestión inexplorada. La investigación sobre los mecanismos mediante los cuales los microorganismos alterados con fines terapéuticos podrían modular las enfermedades reumáticas, por ejemplo, mediante la activación de células reguladoras inmunitarias, está todavía en su infancia, pero es un camino interesante que seguir.

Financiamiento

El financiamiento para la publicación de este artículo corrió por cuenta de Abbvie.

Conflicto de intereses

Daniel X. Xibillé-Friedmann es asesor externo y realiza actividades de capacitación para Abbvie, Novartis y Lilly.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

- Van de Wiele T, Van Praet JT, Marzorati M, Drennan MB, Elewaut D. How the microbiota shapes rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(7):398-411.
- Wells PM, Adebayo AS, Bowyer RCE, Freidin MB, Finckh A, Strowig T, et al. Associations between gut microbiota and genetic risk for rheumatoid arthritis in the absence of disease: a cross-sectional study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(7):e418-e427.
- Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):219-32.
- Mowat AM, Bain CC. News & highlights. *Mucosal Immunol*. 2010;3:420-1.
- Zaiss MM, Joyce Wu HJ, Mauro D, Schett G, Ciccio F. The gut-joint axis in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(4):224-37.
- Delzenne NM, Cani PD. Interaction between obesity and the gut microbiota: relevance in nutrition. *Annu Rev Nutr*. 2011;31:15-31.
- Algert CS, McElduff A, Morris JM, Roberts CL. Perinatal risk factors for early onset of type 1 diabetes in a 2000-2005 birth cohort. *Diabet Med*. 2009;26(12):1193-7.
- Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:629-33.
- Decker E, Horne M, Stockinger S. Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. *Gut Microbes*. 2011;2(2):91-8.
- Kull I, Almqvist C, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(4):755-60.
- Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child*. 2006;91(1):39-43.
- Mowat AM, Agace WW. Regional specialization within the intestinal immune system. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(10):667-85.
- Fagarasan S, Kawamoto S, Kanagawa O, Suzuki K. Adaptive immune regulation in the gut: T cell-dependent and T cell-independent IgA synthesis. *Annu Rev Immunol*. 2010;28:243-73.
- Fagarasan S, Honjo T. Intestinal IgA synthesis: regulation of front-line body defences. *Nat Rev Immunol*. 2003;3:63-72.
- Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:13780-5.
- Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2007;448:427-34.
- Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:16731-6.
- Eeckhaut V, Machiels K, Perrier C, Romero C, Maes S, Flahou B, et al. *Butyrivibrio pullicaecorum* in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013;62:1745-52.
- Khan MT, Duncan SH, Stams AJ, van Dijk JM, Flint HJ, Harmsen HJ. The gut anaerobe *Faecalibacterium prausnitzii* uses an extracellular electron shuttle to grow at oxic-anoxic interphases. *ISME J*. 2012;6(8):1578-85.
- Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science*. 2011;331:337-41.
- Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature*. 2008;453:620-5.
- Ivanov II, Atarashi K, Manel N, Brodie EL, Shima T, Karaoz U, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*. 2009;139(3):485-98.
- van Praet JT, Donovan E, Vanassche I, Drennan MB, Windels F, Denoooven A, et al. Commensal microbiota influence systemic autoimmune responses. *EMBO J*. 2015;34(4):466-74.
- Brandl K, Plitas G, Schnabl B, DeMatteo RP, Pamer EG. MyD88-mediated signals induce the bactericidal lectin RegIIIγ and protect mice against intestinal *Listeria monocytogenes* infection. *J Exp Med*. 2007;204(8):1891-900.
- Dessein R, Gironella M, Vignal C, Peyrin-Biroulet L, Sokol H, Secher T, et al. Toll-like receptor 2 is critical for induction of Reg3β expression and intestinal clearance of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Gut*. 2009;58(6):771-6.
- Deshmukh HS, Liu Y, Menkiti OR, Mei J, Dai N, O'Leary CE, et al. The microbiota regulates neutrophil homeostasis and host resistance to *Escherichia coli* K1 sepsis in neonatal mice. *Nat Med*. 2014;20(5):524-30.
- Olczak T, An D, Zeissig S, Vera MP, Richter J, Franke A, et al. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. *Science*. 2012;336(6080):489-93.
- Brodin P, Jovic V, Gao T, Bhattacharya S, Angel CJ, Furman D, et al. Variation in the human immune system is largely driven by non-heritable influences. *Cell*. 2015;160(1-2):37-47.
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365:2205-19.
- Martínez-Rivera JL, Xibillé-Friedmann DX, González-Christen J, de la Garza-Ramos MA, Carrillo-Vázquez SM, Montiel-Hernández JL. Salivary ammonia levels and *Tannerella forsythia* are associated with rheumatoid arthritis: A cross sectional study. *Clin Exp Dent Res*. 2017;3(3):107-14.
- Rosenstein ED, Greenwald RA, Kushner LJ, Weissmann G. Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation*. 2004;28:311-8.
- Hitchon CA, Chandaf F, Ferucci ED, Willemze A, Ioan-Facsinay A, van der Woude D, et al. Antibodies to *Porphyromonas gingivalis* are associated with anticitrullinated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis and their relatives. *J Rheumatol*. 2010;37(6):1105-12.
- Okada M, Kobayashi T, Ito S, Yokoyama T, Abe A, Murasawa A, et al. Periodontal treatment decreases levels of antibodies to *Porphyromonas gingivalis* and citrulline in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol*. 2013;84(12):e74-84.
- Martínez-Martínez RE, Abud-Mendoza C, Patiño-Marín N, Rizo-Rodríguez JC, Little JW, Loyola-Rodríguez JP. Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients. *J Clin Periodontol*. 2009;36(12):1004-10.
- Vaahrova J, Munukka E, Korkeamäki M, Luukkainen R, Toivanen P. Fecal microbiota in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(8):1500-5.
- Zhang X, Zhang D, Jia H, Feng Q, Wang D, Liang D, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med*. 2015;21(8):895-905.
- Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife*. 2013;2:e01202.
- Cuchacovich R, Japa S, Huang WQ, Calvo A, Vega L, Vargas RB, et al. Detection of bacterial DNA in Latin American patients with reactive arthritis by polymerase chain reaction and sequencing analysis. *J Rheumatol*. 2002;29(7):1426-9.

39. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One*. 2010;5(1):e8578.
40. Segal LN, Alekseyenko AV, Clemente JC, Kulkarni R, Wu B, Gao Z, et al. Enrichment of lung microbiome with supraglottic taxa is associated with increased pulmonary inflammation. *Microbiome*. 2013;1(1):19.
41. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK, Nicholas AP, Zendman AJ, Eklund A, et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(10):1488-92.
42. Gan RW, Deane KD, Zerbe GO, Demoruelle MK, Weisman MH, Buckneze JH, et al. Relationship between air pollution and positivity of RA-related autoantibodies in individuals without established RA: a report on SERA. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):2002-5.
43. Willis VC, Demoruelle MK, Derber LA, Chartier-Logan CJ, Parish MC, Pedraza IF, et al. Sputum autoantibodies in patients with established rheumatoid arthritis and subjects at risk of future clinically apparent disease. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10):2545-54.
44. Lugli EB, Correia RE, Fischer R, Lundberg K, Bracke KR, Montgomery AB, et al. Expression of citrulline and homocitrulline residues in the lungs of non-smokers and smokers: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):9.
45. Lin P, Bach M, Asquith M, Lee AY, Akileswaran L, Stauffer P, et al. HLA-B27 and human β 2-microglobulin affect the gut microbiota of transgenic rats. *PLoS One*. 2014;9(8):e105684.
46. Rehaume LM, Mondot S, Aguirre de Cárcer D, Velasco J, Benham H, Hasnain SZ, et al. ZAP-70 genotype disrupts the relationship between microbiota and host, leading to spondyloarthritis and ileitis in SKG mice. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(10):2780-92.
47. Rehaume LM, Matigian N, Mehdi AM, Lachner N, Bowerman KL, Daly J, et al. IL-23 favours outgrowth of spondyloarthritis-associated pathobionts and suppresses host support for homeostatic microbiota. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:494-503.
48. Ruutu M, Thomas G, Steck R, Degli-Esposti MA, Zinkernagel MS, Alexander K, et al. β -glucan triggers spondylarthritis and Crohn's disease-like ileitis in SKG mice. *Arthritis Rheum*. 2012;64(7):2211-22.
49. Tanaka S, Maeda S, Hashimoto M, Fujimori C, Ito Y, Teradaira S, et al. Graded attenuation of TCR signaling elicits distinct autoimmune diseases by altering thymic T cell selection and regulatory T cell function. *J Immunol*. 2010;185(4):2295-305.
50. Breban M, Tap J, Leboime A, Said-Nahal R, Langella P, Chiochia G, et al. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1614-22.
51. Mauro D, Thomas R, Guggino G, Lories R, Brown MA, Ciccio F. Ankylosing spondylitis: an autoimmune or autoinflammatory disease? *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17:387-404.
52. Yin J, Sternes PR, Wang M, Song J, Morrison M, Li T, et al. Shotgun metagenomics reveals an enrichment of potentially cross-reactive bacterial epitopes in ankylosing spondylitis patients, as well as the effects of TNFi therapy and the host's genotype upon microbiome composition. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):132-40.
53. Manasson J, Wallach DS, Guggino G, Staphylton M, Badri MH, Solomon G, et al. Interleukin-17 inhibition in spondyloarthritis is associated with sub-clinical gut microbiome perturbations and a distinctive interleukin-25-driven intestinal inflammation. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(4):645-57.
54. Zhou C, Zhao H, Xiao XY, Chen BD, Guo RJ, Wang Q, et al. Metagenomic profiling of the pro-inflammatory gut microbiota in ankylosing spondylitis. *J. Autoimmun*. 2020;107:102360.
55. Asquith M, Sternes PR, Costello ME, Karstens L, Diamond S, Martin TM, et al. HLA alleles associated with risk of ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis influence the gut microbiome. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(10):1642-50.
56. Viladomiu M, Kivolowitz C, Abdulhamid A, Dogan B, Victorio D, Castellanos JG, et al. IgA-coated *E. coli* enriched in Crohn's disease spondyloarthritis promote TH17-dependent inflammation. *Sci Transl Med*. 2017;9(376):eaaf9655.
57. Salas-Cuevas F, Bautista-Molano W, Bello-Gualtero JM, Arias I, Castillo DM, Chila-Moreno L, et al. Higher levels of secretory IgA are associated with low disease activity index in patients with reactive arthritis and undifferentiated spondyloarthritis. *Front Immunol*. 2017;8:476.
58. Asquith MJ, Stauffer P, Davin S, Mitchell C, Lin P, Rosenbaum JT. Perturbed mucosal immunity and dysbiosis accompany clinical disease in a rat model of spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(9):2151-62.
59. Assassi S, Reveille JD, Arnett FC, Weisman MH, Ward MM, Agarwal SK, et al. Whole-blood gene expression profiling in ankylosing spondylitis shows upregulation of Toll-like receptor 4 and 5. *J Rheumatol*. 2011;38(1):87-98.
60. Silverman GJ. The microbiome in SLE pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15:72-4.
61. Manfredi Vieira S, Hiltensperger M, Kumar V, Zegarria-Ruiz D, Dehner C, Khan N, et al. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans. *Science*. 2018;359(6380):1156-61.
62. Greiling TM, Dehner C, Chen X, Hughes K, Iñiguez AJ, Boccitto M, et al. Commensal orthologs of the human autoantigen Ro60 as triggers of autoimmunity in lupus. *Sci Transl Med*. 2018;10(434):eaan2306.
63. van der Meulen TA, Harmsen HJM, Vila AV, Kurilshikov A, Liefers SC, Zhernakova A, et al. Shared gut, but distinct oral microbiota composition in primary Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2019;97:77-87.
64. Silverman GJ, Azzouz DF, El Bannoudi H, Omarbekova A, Rovin BH, Caricchio R, et al. Lupus nephritis is linked to immunity to an intestinal commensal lachnospiraceae species Abstract number: 1786 Internet. 2017 ACR/ARHP Annual Meeting primera publicación: 18 de septiembre de 2017. Disponible en: <https://acrabstracts.org/abstract/lupus-nephritis-is-linked-to-immunity-to-an-intestinal-commensal-lachnospiraceae-species>
65. Silverman GJ, Gisch N, Omarbekova A, Azzouz DF. Identification of a gut pathobiont immunostimulatory lipoglycan antigen linked to lupus nephritis. Abstract number: 104 Internet. 2017 ACR/ARHP Annual Meeting; 21 de octubre de 2018. Disponible en: <https://acrabstracts.org/abstract/identification-of-a-gut-pathobiont-immunostimulatory-lipoglycan-antigen-linked-to-lupus-nephritis>
66. Koppel N, Maini Rekda V, Balskus EP. Chemical transformation of xenobiotics by the human gut microbiota. *Science*. 2017;356(6344):eaag2770.
67. Scher JU, Nayak RR, Ubeda C, Turnbaugh PJ, Abramson SB. Pharmacomicrobiomics in inflammatory arthritis: gut microbiome as modulator of therapeutic response. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:282-92.
68. Magnusson MK, Strid H, Sapnara M, Lasso A, Bajor A, Ung K-A, et al. Anti-TNF therapy response in patients with ulcerative colitis is associated with colonic antimicrobial peptide expression and microbiota composition. *J Crohns Colitis*. 2016;10(8):943-52.
69. Ananthakrishnan AN, Luo C, Yajnik V, Khalili H, Garber JJ, Stevens BW, et al. Gut microbiome function predicts response to anti-integrin biologic therapy in inflammatory bowel diseases. *Cell Host Microbe*. 2017;21(5):603-610.e3.
70. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johans J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012;367(16):1519-28.
71. Clayton TA, Baker D, Linton JC, Everett JR, Nicholson JK. Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:14728-33.
72. Ryan A. Azoreductases in drug metabolism. *Br J Pharmacol*. 2017;174:2161-73.
73. Sousa T, Yadav V, Zann V, Borde A, Abrahamsson B, Basit AW. On the colonic bacterial metabolism of azo-bonded prodrugs of 5-aminosalicylic acid. *J Pharm Sci*. 2014;103(10):3171-5.
74. Bazin T, Hooks KB, Barnette ME, Enaud R, Richez C, et al. Microbiota composition may predict anti-TNF alpha response in spondyloarthritis patients: an exploratory study. *Sci Rep*. 2018;8(1):5446.
75. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, Attur M, Isaac S, Reddy SM, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(1):128-39.
76. Saunte DM, Mrowietz U, Puig L, Zachariae C. Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management. *Br J Dermatol*. 2017;177(1):47-62.
77. Gerard R, Sendid B, Colombel JF, Poulain D, Jouault T. An immunological link between *Candida albicans* colonization and Crohn's disease. *Crit Rev Microbiol*. 2015;41(2):135-9.
78. Valerino DM, Johns DG, Zaharko DS, Oliverio VT. Studies of the metabolism of methotrexate by intestinal flora. I: Identification and study of biological properties of the metabolite 4-amino-4-deoxy-N10-methylpteronic acid. *Biochem Pharmacol*. 1972;21(6):821-31.
79. Holers VM, Demoruelle MK, Kuhn KA, Buckner JH, Robinson WH, Okamoto Y, et al. Rheumatoid arthritis and the mucosal origins hypothesis: protection turns to destruction. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(9):542-57.
80. Isaac S, Scher JU, Djukovic A, Jiménez N, Littman DR, Abramson SB, et al. Short- and long-term effects of oral vancomycin on the human intestinal microbiota. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:128-36.
81. Nayak RR, Alexander M, Stapleton-Grey K, Ubeda C, Scher JU, Turnbaugh PJ. Perturbation of the human gut microbiome by a non-antibiotic drug contributes to the resolution of autoimmune disease Internet. bioRxiv; 5 de abril de 2019. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/600155v1>
82. Isaac S, Artacho A, Nayak R, Abramson SB, Alexander M, Koo I, et al. The pre-treatment gut microbiome predicts early response to methotrexate in rheumatoid arthritis. Abstract number: 2769 Internet. 2017 ACR/ARHP Annual Meeting; 12 de noviembre de 2019. Disponible en: <https://acrabstracts.org/abstract/the-pre-treatment-gut-microbiome-predicts-early-response-to-methotrexate-in-rheumatoid-arthritis>