

# «LA MICROBIOTA Y LAS ESPONDILOARTRITIS»

## Introducción:

La **microbiota humana** es el conjunto de microorganismos que habita en nuestro medio externo (piel y mucosas) en interacción constante con las características físico-químicas microambientales, con equilibrio dinámico entre sus integrantes (bacterias, virus, hongos), y con el sistema inmunitario. En el medio interno humano, del que puede ponerse como ejemplo la sangre, no deben existir microorganismos viables.



Uno de los rudimentarios microscopios de Anton van Leeuwenhoek.

A mediados del siglo XVII, un comerciante de telas, Anton van Leeuwenhoek, nacido en Delft (Holanda) fue el primero en montar rudimentarios microscopios que alcanzaban los 300 aumentos con los que observaba seres vivos diminutos (mayoritariamente protozoos) que llamó “animalículos”. Comunicó sus observaciones a la

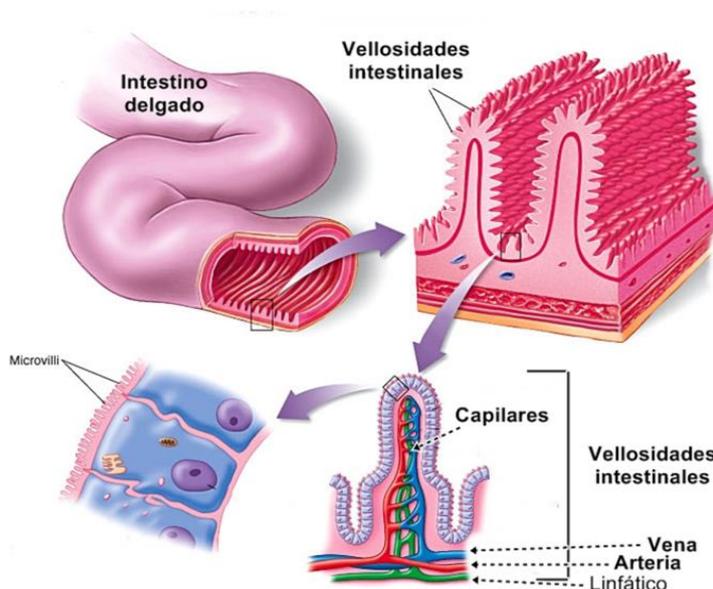
Royal Society de Londres durante casi 50 años. Sin embargo, nadie se planteó que esos seres pudieran tener relevancia en la vida del ser humano. Hubo que esperar a mediados del siglo XIX — 150 años después de las observaciones microscópicas de Leeuwenhoek — para que comenzase a cambiar la concepción de lo que actualmente llamamos enfermedades infecciosas. Ignaz Philipp Semmelweis, médico cirujano y obstetra en el imperio austríaco observó que la sepsis puerperal, que causaba un promedio de muertes tras el parto del 25%, se reducía a menos del 1% con el correcto lavado previo de las manos en las clínicas obstétricas. Desde que en el año 1847, Semmelweis insistió en el lavado de las manos con una solución de hipoclorito cálcico, pero fue atacado por la élite de la medicina académica de aquel entonces hasta apartarlo de la asistencia sanitaria. El verdadero conocimiento de las enfermedades infecciosas se desarrolló gracias a médicos de la talla del alemán Robert Koch (1843- 1910), médico y microbiólogo alemán descubridor del bacilo de la tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*), del bacilo del ántrax y de la bacteria del cólera (*Vibrio cholerae*); del británico Joseph Lister (1827-1912), que demostró la necesidad de antisepsia en todo el ambiente quirúrgico para reducir los procesos supurativos — pese a sus acérrimos detractores — y que llegó a ser presidente de la Royal Society de Londres; o del químico francés Louis Pasteur (1822-1895), quien probó experimentalmente — no sin fuerte oposición inicial — que toda enfermedad infecciosa tenía su causa (etiología) en microorganismos con capacidad de propagación, capaces además de provocar procesos químicos de descomposición orgánica y fermentación, dejando sin fundamento las teorías previas dominadas por desequilibrio de humores y las de la “generación espontánea”. También desarrolló vacunas como la del cólera aviar, el carbunco o la rabia.

Durante el siglo XX, la microbiología clínica exigía cada vez más una identificación rápida y correcta de los agentes patógenos. Las técnicas microbiológicas convencionales requerían el aislamiento previo del microorganismo en un cultivo para analizar sus características. La identificación molecular de su ácido

ribonucleico ribosómico de 16S (o del gen que codifica dicho ARNr) supuso acelerar el procedimiento y la precisión. Entrado el siglo XXI, se consiguieron importantes avances tecnológicos para la secuenciación masiva del ácido desoxirribonucleico (ADN) y se desarrolló la metagenómica, que permite analizar complejas comunidades de bacterias sin aislarlas previamente en cultivo<sup>1</sup>. Este logro llevó al Instituto Nacional de Salud (NIH) de los Estados Unidos a financiar un gran proyecto para establecer el papel de la microbiota en la salud y en la enfermedad. Lo denominó Proyecto del Microbioma Humano y se desarrolló entre 2008 y 2013 con la participación de 80 universidades y diversas instituciones científicas. Se identificaron más de 10.000 especies de bacterias en relación al medio externo humano con distintas predominancias según área anatómica<sup>2</sup>. Así, como ejemplos, en la piel destacan las distintas especies de estafilococos; en la boca dominan los estreptococos; en el intestino delgado, los bacteroides y, en la vagina, los lactobacilos. Los métodos basados en el análisis molecular, como la reacción de cadenas de polimerasa y la hibridación fluorescente in situ, han permitido identificar numerosas bacterias, algunas de las cuales no se pueden aislar en cultivos. El análisis molecular de muestras fecales y de las mucosas utilizando el ADN y el ARN ribosómicos 16S ha permitido la definición de 1.800 géneros y más de 36.000 especies bacterianas que, en su mayor parte se incluyen en cuatro categorías taxonómicas amplias denominadas *filos*: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacterias* y *Actinobacterias*.

En la mucosa y submucosa intestinal existe un complejo sistema de reconocimiento específico de patrones de componentes bacterianos que, entre otros, incluyen lipopolisacáridos, peptidoglicanos, ARN, muramildipéptido y flagelinas, con mecanismos de barrera y reacción de defensa activa tanto bioquímica como celular ante patógenos. La mayor población de microorganismos de nuestro cuerpo se haya en el intestino, sobre todo en el tramo distal del intestino

En la mucosa y submucosa intestinal existe un complejo sistema de reconocimiento específico de patrones de componentes bacterianos que, entre otros, incluyen lipopolisacáridos, peptidoglicanos, ARN, muramildipéptido y flagelinas, con mecanismos de barrera y reacción de defensa activa tanto bioquímica como celular ante patógenos. La mayor población de microorganismos de nuestro cuerpo se haya en el intestino, sobre todo en el



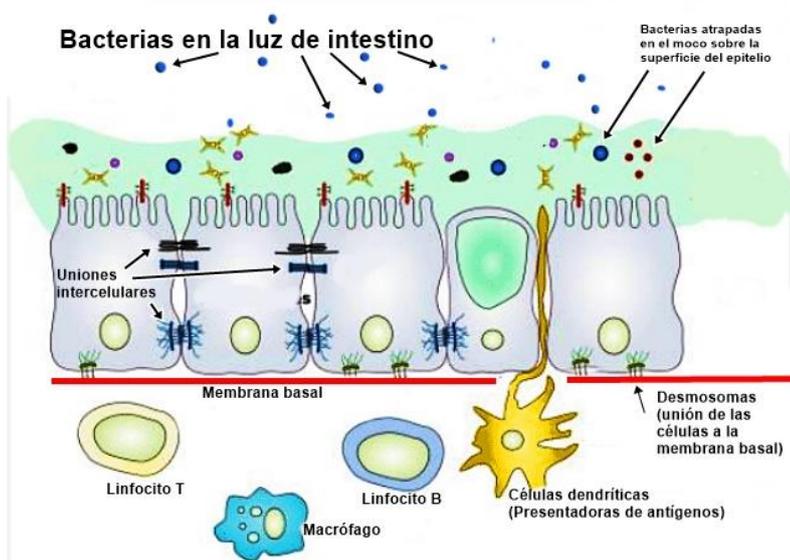
tramo distal del intestino delgado (íleon) y en el intestino grueso (colon). El intestino humano adulto tiene una longitud total de entre 6 y 7 metros, se encuentra plegado dentro de la cavidad abdominal y su interior posee pliegues de la mucosa recubiertos de vellosidades que, a su vez, están tapizadas por un epitelio, cuyas principales células, los enterocitos, tienen microvellosidades que aumentan la superficie de contacto con el contenido hasta los 325-350 m<sup>2</sup>. En condiciones normales, la densidad de

microorganismos que habita sobre la mucosa del tubo digestivo se va incrementando gradualmente, desde el estómago hacia el colon. El peso conjunto en seco de la microbiota intestinal es de algo más de 1,5 Kg. El medio ácido del estómago es un entorno hostil que permite la proliferación de pocas bacterias (entre 10 y 1000 bacterias por gramo de contenido gástrico) por lo que actúa de eficaz filtro contra muchos patógenos...La última porción del duodeno tiene características que permiten mayor crecimiento microbiológico (10.000-100.000 bacterias/ gramo) y al final del intestino delgado, el íleon, la densidad aumenta a 100.000.000 de bacterias por gramo. La superficie de la mucosa del tracto gastrointestinal está revestida de células epiteliales unidas entre sí a varios niveles formando una efectiva barrera entre el medio externo y el interno. Estas células de la superficie mucosa con sus uniones intercelulares interactivas impiden el paso de sustancias potencialmente nocivas, antígenos, hongos o bacterias. Además, esas células epiteliales son responsables de la producción de diversas secreciones y, en el intestino, deben absorber los nutrientes y los electrolitos. La barrera intestinal es semipermeable: permite el paso selectivo de algunas sustancias mientras bloquea el paso a otras.

Además de los enterocitos (80% de las células de recubrimiento de la mucosa intestinal), hay células especializadas en la secreción de moco (células Goblet), otras capaces de producir sustancias antibacterianas, antifúngicas y antivíricas (células de Paneth), células con funciones neuroendocrinas (células enterocromafines) y células especializadas en la captación de antígenos de la luz intestinal (células M). Obviamente, como esta página está dirigida a personas sin formación específica en biología o medicina, no procede la descripción detallada de las complejas funciones e interacciones de estos tipos

de células.

La microbiota intestinal es necesaria para el correcto desarrollo del sistema inmunitario por lo que las primeras fases de colonización son de gran relevancia. Aunque la cavidad uterina y el líquido amniótico se consideraba estéril durante la gestación, recientes estudios han objetivado que puede contener algunos microorganismos; sin embargo la colonización microbiana del tubo digestivo comienza realmente durante el parto. La microbiota de los bebés nacidos por parto vaginal es semejante a la de la vagina materna; por el contrario, cuando se practican cesáreas, la microbiota del



Esquema de la barrera intestinal y de las principales células de la submucosa que participan en la defensa frente a los tóxicos, bacterias, hongos o virus potencialmente patógenos. Las uniones intercelulares entre los enterocitos (80% de las células de la mucosa intestinal) son interactivas y selectivas.

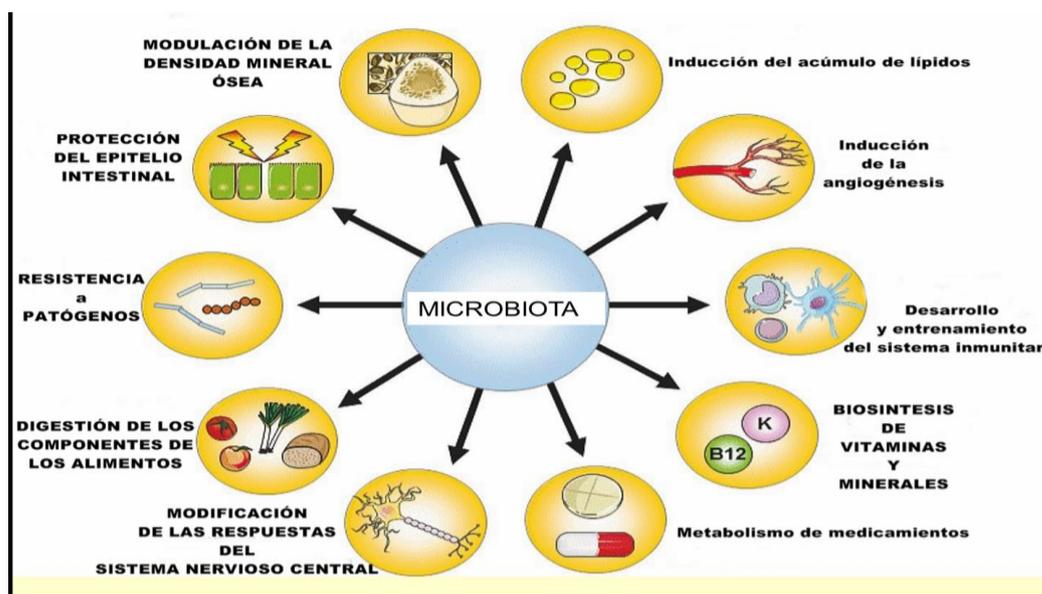
neonato es similar a la de la piel materna o del medio ambiente. En los recién nacidos prematuros se detectan escasas bacterias anaerobias, como *Bifidobacterium* o *Bacteroides* y mayor cantidad de enterobacterias, entre las que hay algunas con capacidad patógena como *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae*<sup>3,4</sup>. Recientemente, se ha publicado que la microbiota vaginal de la madre puede tener un

papel directo en desencadenamiento de un parto prematuro<sup>5</sup>. Asimismo, el tratamiento antibiótico profiláctico de la madre antes del parto tiene una negativa repercusión en la microbiota intestinal del bebé,



sin olvidar que también influyen la edad de la madre durante el embarazo, su alimentación, hábitos tóxicos como el tabaco y su modo de vida (estrés, ansiedad, toma de fármacos...). La lactancia materna favorece el predominio de microorganismos beneficiosos como las bifidobacterias y lactobacilos, en comparación con lactancia artificial o mezclas. Un estudio realizado en Francia<sup>6</sup>, objetivó que la lactancia materna se

asociaba a un menor riesgo de desarrollar espondilitis anquilosante en portadores del HLA-B27. A su vez, de presentarse ésta, su curso clínico puede ser menos agresivo que de haber sido alimentado con fórmulas artificiales<sup>7</sup>. Con la introducción de las papillas y otros sólidos se produce un incremento rápido de la biodiversidad microbiana intestinal y los filos *Bacteroidetes* y *Firmicutes* pasan a ser los dominantes (90%) para el resto de la vida, siendo capaces de digerir hidratos de carbono complejos y xenobióticos. La microbiota intestinal humana incluye también levaduras, virus bacteriófagos y protistas<sup>8,9</sup>. Esta gran biodiversidad de especies dentro del ecosistema intestinal humano debe mantenerse en equilibrio dinámico simbiótico, salutogénico, siendo simbiosis la relación entre dos o más especies vivas que conlleva beneficios para al menos una de ellas sin que exista perjuicio para ninguna de las otras<sup>10</sup>. La microbiota intestinal tiene funciones metabólicas y nutricionales, funciones protectoras y de ayuda a la maduración de órganos y sistemas como el inmunitario. Además, muchas bacterias producen compuestos neuroactivos, incluidos distintos neurotransmisores como serotonina, dopamina o ácido gamaaminobutírico que influyen en las funciones cerebrales y en el comportamiento. La influencia de la microbiota en la síntesis de serotonina es particularmente relevante: hasta un 90% de este neurotransmisor se sintetiza en el intestino<sup>11,12</sup> (eje microbiota-intestino-cerebro).



**Funciones en las que participa la microbiota intestinal**

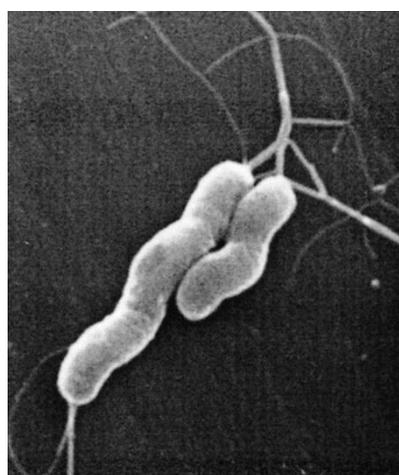
Hay elementos dietéticos que nuestras enzimas no pueden degradar pero que son digeribles por la acción de las enzimas bacterianas, generando ácidos grasos de cadena corta (propiónico, acético y butírico), aminoácidos, vitaminas (K, B<sub>12</sub>, biotina, ácido fólico, ácido pantoténico), además de favorecer la absorción de calcio, magnesio y hierro en el colon. Según la composición de la microbiota varía la capacidad de extracción de energía a partir de un alimento y además las bacterias también regulan el almacenamiento de lípidos con la subsiguiente participación en la obesidad y el síndrome metabólico, lo que, en la actualidad, es objeto de estudio<sup>13,14</sup>. La microbiota intestinal puede transformar compuestos dietéticos inactivos en moléculas bioactivas e incluso compuestos con capacidad tóxica como la trimetilamina (sintetizada a partir de los aminoácidos colina y carnitina de la dieta) y que puede incrementar el riesgo cardiovascular<sup>15</sup>.

Durante el envejecimiento se pierde diversidad microbiana lo que se correlaciona con disfunción inmunitaria que asocia incremento de citocinas proinflamatorias y menor capacidad de generar respuestas inmunitarias adaptativas. Se reduce el número bacterias con capacidad antiinflamatoria, como *Faecalibacterium prausnitzii*, y otros microorganismos beneficiosos como las bifidobacterias o *Akkermansia muciniphila*<sup>16</sup>. El empleo de probióticos y otros mecanismos de modulación del microbioma son actuaciones en estudio para frenar este deterioro fisiológico.

Como refería inicialmente, la microbiota es un ecosistema, un nicho ecológico en interacción constante, dinámico y cuyo equilibrio (eubiosis) es indispensable para la salud. La rotura de dicho equilibrio (disbiosis) perturba la relación con el hospedador, en el caso que nos ocupa, el ser humano, y es potencial fuente de enfermedad. No es sencillo delimitar la “normalidad” de una microbiota intestinal integrada por billones de microorganismos que además presentan relevante variabilidad (entre individuos y dentro del mismo individuo a lo largo del tiempo)<sup>17</sup>.

Diversos estudios han objetivado disbiosis en la microbiota intestinal de los pacientes con espondiloartritis<sup>18-20</sup>. El papel de estas disbiosis ha sido objeto de investigación con resultados interesantes<sup>21-24</sup> pero no lo suficientemente específicos como para establecer relaciones directas de causa-efecto<sup>25</sup>. En modelos experimentales de ratones transgénicos (a los que se le ha insertado el HLA-B27) se comprueba que hay diferencias significativas en el desarrollo de procesos inflamatorios asimilables a las espondiloartritis en función de la dieta y de la microbiota<sup>26</sup>. Cuando los ratones crecen en un medio estéril y su dieta está libre de microorganismos no presentan procesos inflamatorios intestinales ni articulares.

También se han realizado estudios de la microbiota oral en los que se ha asociado la sobreexpresión de bacterias que no tienen movilidad y no requieren oxígeno para vivir como *Prevotella* intermedia y *Porphyromona gingivalis* (cocobacilo perteneciente al filo Bacteroidetes) con el desarrollo y con la actividad inflamatoria de artritis reumatoide y de espondilitis anquilosante. Ambas bacterias intervienen en la enfermedad periodontal, cuya frecuencia es mayor<sup>27,28</sup> en pacientes con espondilitis anquilosante que en la población sana, aunque probablemente no en el grado (6-7 veces superior) que mostraba alguno de los estudios iniciales<sup>29</sup>. Recientemente, se ha comunicado que el HLA-B27, por sí mismo, no parece incrementar el riesgo de enfermedad periodontal<sup>30</sup>, lo que confiere mayor relevancia a la colonización bacteriana en la etiología de la misma. Un estudio de la universidad de Alabama identificó que la placa dentaria de los pacientes con espondiloartritis juvenil presentaba una proporción significativamente elevada de *Fusobacterium* y *Rothia mucilaginosa*<sup>31</sup>.



*Helicobacter pylori* al microscopio electrónico de barrido.

*Helicobacter pylori* es una bacteria muy móvil (dispone de múltiples flagelos), de forma espiroidea que sobrevive en medio ácido y que sólo requiere pequeñas cantidades de oxígeno. Coloniza la mucosa gástrica en el 90-95% de los pacientes con úlcera duodenal y en el 60-70% de los pacientes con úlcera gástrica. Participa también en algunas gastritis crónicas ya que produce proteínas que estimulan la producción local de interleucinas y factor de necrosis tumoral, entre otros mediadores proinflamatorios. Su detección — en la medicina protocolizada actual — se sigue casi siempre de tratamiento erradicador en el que se combinan varios antibióticos<sup>32</sup>. Un reciente estudio ha correlacionado la colonización digestiva por esta bacteria con el riesgo de padecimiento de artritis reumatoide, sobre todo en mujeres jóvenes<sup>33</sup>. Sin embargo, investigaciones previas partiendo de datos sanitarios recogidos en Dinamarca, asociaban la colonización gástrica por *Helicobacter pylori* con un menor riesgo de desarrollar espondiloartritis<sup>34</sup>. Hay diversos subtipos de esta bacteria y es importante recordar que existe una clara asociación entre la colonización por *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico de modo que este microorganismo está clasificado como potencialmente carcinógeno<sup>35</sup>.

Como puede deducirse de lo expuesto, la constante interacción entre los microorganismos que forman parte de la microbiota y nuestras células, es particularmente dinámica e intensa en nuestro tubo digestivo. Esta interacción está condicionada por el genoma celular, el tipo y diversidad de los microorganismos y los productos de su actividad metabólica (metaboloma de la microbiota). A su vez, la alimentación (que depende de factores geográficos, hábitos sociales y personales), higiene bucal y corporal, el modo de vida, el empleo de probióticos y el consumo de fármacos van a modificar la microbiota y su metaboloma con la subsiguiente repercusión en la fisiología humana.

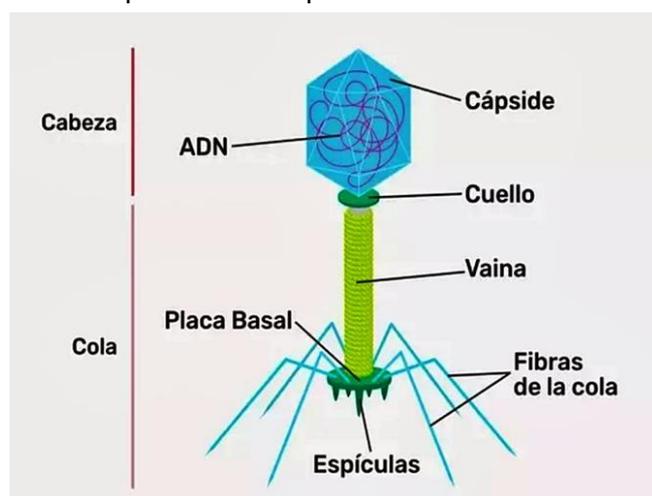
Muchos antibióticos desencadenan una pérdida drástica de la biodiversidad en la microbiota intestinal favoreciendo las disbiosis, siendo el grupo de las quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino etc.) uno de los más agresivos<sup>36</sup>. El empleo inadecuado de antibióticos puede ser uno de los factores desencadenantes de enfermedades reumáticas sistémicas autoinmunes<sup>37</sup>. Antibióticos, antiinflamatorios e inmunosupresores son medicamentos capaces de incrementar la permeabilidad intestinal con el subsiguiente paso de antígenos, productos bacterianos e incluso bacterias y virus viables al medio interno. Algunos de los microorganismos que habitan en la luz intestinal participan en el metabolismo de los fármacos y, a su vez, hay fármacos que alteran la biodiversidad de la microbiota favoreciendo las disbiosis, como ocurre con los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol etc), comúnmente presentados como “protectores gastroduodenales” y crean un microambiente adecuado para la proliferación de bacterias patógenas como *Clostridium difficile*<sup>38</sup>. El trasplante fecal se ha utilizado con éxito en el tratamiento de la enterocolitis causada por dicha bacteria y también en pacientes con colitis ulcerosa<sup>39</sup>. La normalización de la microbiota intestinal en pacientes con espondiloartritis activa al ser tratados con fármacos biotecnológicos anti-TNF $\alpha$  refuerza el papel de la interacción entre fármacos, actividad inflamatoria de la espondiloartritis y la microbiota<sup>40,41</sup>.

Aunque el conocimiento de la microbiota crece de forma exponencial desde 2009, en el momento de redactar este texto divulgativo, muchos médicos todavía no son conocedores de las profundas interacciones entre los fármacos que prescriben y la microbiota, sobre todo la ubicada en nuestro tubo digestivo, por lo que no ponderan sus consecuencias.

Una reciente revisión sobre la permeabilidad intestinal en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias, ponía de manifiesto que los estudios realizados para valorarla habían sido efectuados con distintos procedimientos, lo que complicaba la valoración y comparación de los resultados. No obstante, quedaba patente que la permeabilidad intestinal está aumentada en la mayoría de los pacientes con espondiloartritis y no tanto en los que padecen artritis reumatoide, aunque los segundos experimentan mayor disrupción de la barrera intestinal con el empleo de antiinflamatorios<sup>42</sup>. Recordemos que los estudios con endoscopia del tubo digestivo han demostrado inflamación subclínica de la mucosa en casi el 70% de los pacientes con espondiloartritis y entre el 4-16% de ellos llegará a desarrollar una enfermedad inflamatoria intestinal clínicamente manifiesta.

Para incrementar la complejidad de las interacciones microbiota-huésped que hemos resumido hay que tener en consideración otros microorganismos como hongos y elementos biológicos tan ubicuos como los virus, particularmente los virus bacteriófagos, que diariamente destruyen alrededor de un 10% de las bacterias de nuestro intestino. El estudio del viroma intestinal es de elevada complejidad técnica, pero ya hay comunicaciones en las que se objetivan diferencias entre controles y enfermos con enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide<sup>43</sup> que requieren ser analizados con mayor detalle en nuevos

estudios. Actualmente existen laboratorios para la manipulación y preparación de virus bacteriófagos “a la carta” que se utilizan para distintos fines de la industria alimentaria y farmacéutica, incluida la fabricación de fármacos biotecnológicos.



**Estructura de un virus bacteriófago de “cola”. Son virus que sólo infectan bacterias y pueden destruirlas –virus bacteriófagos de ciclo lítico- o inocular su material genético sin matar a la bacteria –virus bacteriófagos de ciclo lisogénico-. Pueden contener ADN o ARN. Se han descubierto más de 180.000 tipos diferentes de bacteriófagos ADN.**

En definitiva, hemos observado un efecto favorable sobre la microbiota intestinal en relación con las espondiloartritis de los siguientes factores: parto vaginal, microbiota vaginal materna saludable, lactancia materna, ausencia de tabaquismo, dieta rica en fibra soluble, minerales, vitaminas y con ácidos grasos insaturados. El empleo de inhibidores de la bomba de protones, antiinflamatorios no esteroideos y fármacos inmunosupresores como metotrexato, aunque reducen fisiopatológicamente los mediadores del proceso inflamatorio, también pueden aumentar la permeabilidad intestinal favoreciendo el paso de antígenos no deseables. Los fármacos anti-TNF $\alpha$  en pacientes con

espondiloartritis activa, reducen la actividad inflamatoria sistémica e intestinal ayudando a la eubiosis de la microbiota.

Se está estudiando el empleo de prebióticos (nutrientes que favorecen el crecimiento de algunas especies bacterianas), probióticos, y modificaciones en la dieta para intentar un mejor control del proceso inflamatorio en las espondiloartritis y otras enfermedades reumáticas autoinmunes. Además, se ha empezado estudiar el empleo de virus bacteriófagos para modificar favorablemente la microbiota intestinal en diversas enfermedades<sup>44</sup>, incluyendo las espondiloartritis. En las próximas décadas podremos ir obteniendo resultados y adoptando nuevas estrategias para el tratamiento de esta familia de enfermedades.

Dr. Norberto Gómez Rodríguez

Reumatólogo. Col. 363603827

Exmiembro de la Sociedad Española de Microbiología y Enfermedades Infecciosas.

## **Referencias:**

1-Amman, R. L., W. Ludwig, and K. Schleifer. Phylogenetic identification and *in situ* detection of individual microbial cells without cultivation. **Microbiol Rev.** 1995; 59:143-169.

2-NIH HMP Working Group, Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, Schloss J et al. The NIH Human Microbiome Project. **Genome research.** 2009; 19(12), 2317–2323. (<https://doi.org/10.1101/gr.096651.109>).

- 3-Arboleya S, Suárez M, Fernández N, Mantecón L, Solís G, Gueimonde M, et al. C-section and the Neonatal Gut Microbiome Acquisition: Consequences for Future Health. **Ann Nutr Metab.** 2018; 73:17-23.
- 4-Arboleya S, Sánchez B, Milani C, Duranti S, Solís G, Fernández N, et al. Intestinal Microbiota Development in Preterm Neonates and Effect of Perinatal Antibiotics. **J Pediatr.** 2015; 166:538-44.
- 5-Kosti I, Lyalina S, Pollard K S, Butte A J, Sirotta M. Meta-Analysis of Vaginal Microbiome Data Provides New Insights Into Preterm Birth. **Front Microbiol.** 2020; 11: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00476> .
- 6-Montoya J, Matta NB, Suchon P, et al. Patients with ankylosing spondylitis have been breast fed less often than healthy controls: a case–control retrospective study. *Annals of the Rheum Diseases* 2016;75:879-882.
- 7-Alonso S, Braña I, Pardo E, Burger S, González del Pozo P et al. Are patients with axial spondyloarthritis who were breastfed protected against the development of severe disease? **J Clin Med** 2023; 272 (5):1863. doi: 10.3390/jcm12051863.
- 8- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011; 473: 174-80.
- 9- Sutton TDS, Hill C. Gut Bacteriophage: Current Understanding and Challenges. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10:784.
- 10- Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* 2001; 291:881-884.
- 11- Agustí A, García-Pardo MP, López-Almela I, Campillo I, Maes M, Romaní-Pérez M, et al. Interplay Between the Gut-Brain Axis Obesity and Cognitive Function. *Front Neurosci.* 2018; 12:155.
- 12- Reigstad CS, Salmonsén CS, Rainey JF, Szurszewski JH, Linden DR, Sonnenburg JL, et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. **FASEB J.** 2015; 29:1395-403.
- 13- Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. **Nature.** 2016; 535:56-64.
- 14- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006; 444:1027-31.
- 15- Tang WHW, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk. **N Engl J Med.** 2013; 368:1575-84.
- 16- Salazar N, González S, Nogacka AM, Rios-Covián D, Arboleya S, Gueimonde M, et al. Microbiome: Effects of Ageing and Diet. **Curr Issues Mol Biol.** 2020; 36:33-62.
- 17- Álvarez J, Fernández J M, Guarnere F, Gueimonde M, Rodríguez J M, Saenz de Pipaon M, Sanz Y. Microbiota intestinal y salud. **Gastroenterología y Hepatología.** 2021; 44: 519-535.
- 18- Stoll ML, Kumar R, Morrow CD, et al. Altered microbiota associated with abnormal humoral immune responses to commensal organisms in enthesitis-related arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014; 16:486.
- 19- Costello ME, Ciccía F, Willner D, et al. Brief report: intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67: 686–91.
- 20- Scher JU, Ubeda C, Artacho A, 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: 128–39.

- 21- Wen C, Zheng Z, Shao T, Liu L, Xie Z, Le Chatelier E, et al. Quantitative metagenomics reveals unique gut microbiome biomarkers in ankylosing spondylitis. *Genome Biol.* 2017; 18:142. <https://doi.org/10.1186/s13059-017-1271-6>.
- 22- Breban M, Tap J, Leboime A, Said-Nahal R, Langella P, Chiocchia G, et al. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76:1614e22. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-211064>.
- 23- Zhou C, Zhao H, Xiao X, Chen B, Guo R, Wang Q, et al. Metagenomic profiling of the pro-inflammatory gut microbiota in ankylosing spondylitis. *J Autoimmun.* 2019: 102360. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102360>.
- 24- 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 upon microbiome composition. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79:132e40. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215763>.
- 25- Mauro D, Ciccia F. Gut dysbiosis in Spondyloarthritis: Cause or effect? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2019; 33: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2020.101493>.
- 26- Gill T, Asquith M, Brooks S R, Rosenbaum J T, Colbert R A. Effects of HLA-B27 on Gut Microbiota in Experimental Spondyloarthritis Implicate an Ecological Model of Dysbiosis. *Arthritis & Rheumatism.* 2018; 70: 555-565.
- 27- Ratz T, Dean L E, Atzeni F, Reeks C, Macfarlane G J, Macfarlane T V. A possible link between ankylosing spondylitis and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology.* 2015; 54: 500-10.
- 28- Öğrendik M. Oral Anaerobic Bacteria in the Etiology of Ankylosing Spondylitis. *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders.* 2017; 10. doi:10.1177/1179544117712992.
- 29- N Pischon, Pischon T, Gülmez E et al. Periodontal disease in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2010 69: 34-8.
- 30- Han, C., Wu, D., Yu, F. et al. No genetic causal association between periodontitis and ankylosing spondylitis: a bidirectional two-sample mendelian randomization analysis. *BMC Med Genomics.* 2024; 17: (118). <https://doi.org/10.1186/s12920-024-01845-3>.
- 31- Stoll M L, Wang J, Kau Ch H, Pierce M K et al. Pro-Inflammatory Oral Microbiota in Juvenile Spondyloarthritis: A Pilot Study. *Children.* 2022; 9 (11), 1764; <https://doi.org/10.3390/children9111764>.
- 32- J.P. Gisbert, J. Molina-Infante, J. Amador, F. Bermejo, L. Bujanda, X. Calvet, et al. IV Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* Gastroenterol Hepatol. 2016; 39: 697-721.
- 33- Lee, TH., Wu, MC., Lee, MH. et al. Influence of *Helicobacter pylori* infection on risk of rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. *Sci Rep.* 2023; 13: 15125. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42207-w>.
- 34- Bartels, L.E., Pedersen, A.B., Kristensen, N.R. et al. A positive *Helicobacter pylori* test is associated with low spondylarthritis incidence in a Danish historical cohort study. *Rheumatol Int.* 2020; 40: 359–366.
- 35- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med.* 2001; 345: 784-789.
- 36- Dudek-Wicher RK, Junka A, Bartoszewicz M. The influence of antibiotics and dietary components on gut microbiota. *Prz Gastroenterol.* 2018;13: 85-92.

- 37- Scher J U. Intestinal Dysbiosis and Potential Consequences of Microbiome-altering Antibiotic Use in the Pathogenesis of Human Rheumatic Disease. *The Journal of Rheumatology*. 2015; 42: 355-357.
- 38- Weersma RK, Zhernakova A, Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut*. 2020; 69:1510–1519.
- 39- Feng, J., Chen, Y., Liu, Y. et al. Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation in the treatment of ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2023; 13: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-41182-6>.
- 40- Dai Q, Xia X, He C, Huang Y, Chen Y, Wu Y, Chen Y, Hou Q, Shu Y, Zhang W, Xu H, Yin G, Xie Q. Association of anti-TNF- $\alpha$  treatment with gut microbiota of patients with ankylosing spondylitis. *Pharmacogenomics*. 2022; 1; 32: 247-256.
- 41- Ciccia F, Dussias NK, Gandolfo S, Rizzello F, Gionchetti P. The effect of anti-TNF drugs on the intestinal microbiota in patients with spondyloarthritis, rheumatoid arthritis, and inflammatory bowel diseases. *Rheumatol Immunol Res*. 2024; 31; 5: 27-33.
- 42- Hecket S, Totoson P, Martin H, Prati C, Wendling D, Demougeot C, Verhoeven F. Intestinal permeability in spondyloarthritis and rheumatoid arthritis: A systematic review of the literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2021; 51: 712-718.
- 43- Tomofuji Y, Kishikawa T, Maeda Y et al. Whole gut virome analysis of 476 japanese revealed a link between phage and autoimmune disease. *Anal of Rheumatic Diseases*. 2021; 0: 1-11.
- 44- Fujimoto K, Miyaoka D, Uematsu S. Characterization of the human gut virome in metabolic and autoimmune diseases. *Inflammation and Regeneration*. 2022; 42: 32. <https://doi.org/10.1186/s41232-022-00218-6>.