

La Esclerosis Múltiple y la Microbiota Intestinal

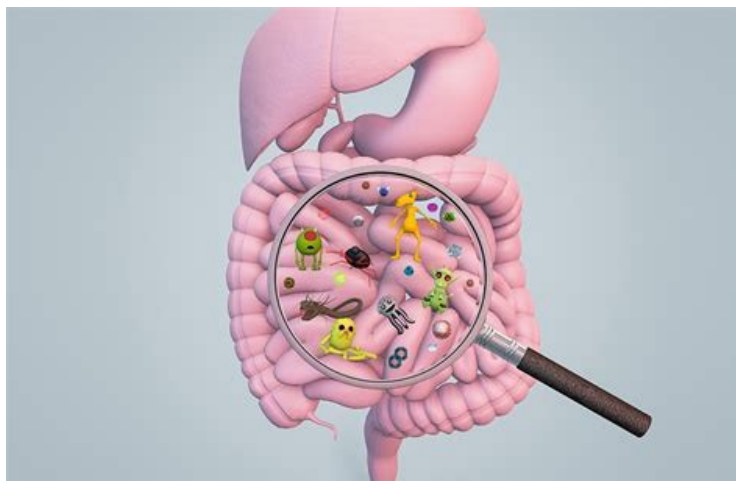
La Esclerosis Múltiple (EM) afecta a más de 2.3M de personas alrededor del mundo, entre las cuales, la edad media de diagnóstico ronda los 30 años. Esto quiere decir que la mayoría de los pacientes de EM deben convivir con la enfermedad durante **varias décadas**. En este contexto, se ha convertido en imprescindible el desarrollo de terapias que mejoren la vida de los pacientes y reduzcan los síntomas que crea la enfermedad.

La EM, sin embargo, se manifiesta de manera diferente en cada paciente, razón por la que es conocida como la enfermedad de las mil caras y, es por eso, por lo que es necesario acercarnos lo máximo posible a una **medicina personalizada**. Afortunadamente, los estudios y resultados obtenidos los últimos años en la EM facilitan el abordaje de la enfermedad desde este enfoque personalizado. Entre estos, se encuentra la **Microbiota Intestinal (MI)**.

La MI se refiere al conjunto de microorganismos presentes en nuestro intestino. Este ecosistema complejo está adquiriendo mucha importancia, tanto que se le empieza a considerar un **órgano en sí mismo, que interactúa con el resto del organismo**. Y no es para menos, ya que la Microbiota comprende más de 10.000 especies y está formada por alrededor de 3×10^{13} microorganismos, lo que supone una cantidad muy similar al número de células humanas. Además, si consideramos el genoma de estas especies (el Microbioma), este tiene al menos 100 veces más genes que el genoma humano y sólo el 10% del **Microbioma** es común entre los individuos, haciendo que sea una **característica única de cada uno** e idónea para este abordaje personalizado del que hablábamos.

En la última década se ha demostrado la relación que existe entre la presencia de una disbiosis (alteración) en la composición de la MI y varias enfermedades, entre las que encontramos la EM. Varios estudios han confirmado dicha relación, tanto en modelo animal como en humano, gracias, en parte, a tecnologías de secuenciación de ADN, que facilitan el análisis del Microbioma y, por ello, la caracterización de los microorganismos.

Pero... ¿cómo se estudia el genoma de estas especies hoy en día?



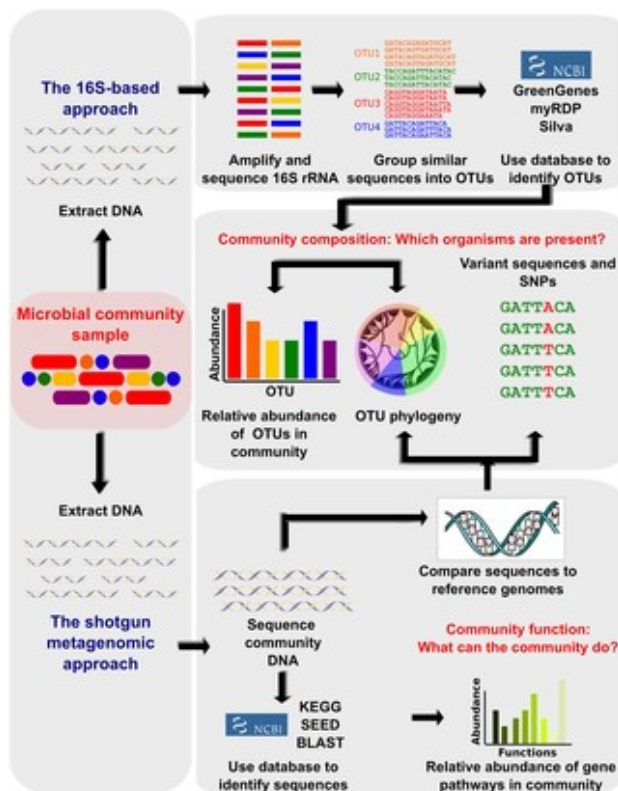
Tecnologías de secuenciación para el estudio del Microbioma

Actualmente, existen dos tipos de enfoques/tecnologías a la hora de analizar el Microbioma y ambas se basan en la secuenciación del ADN, cuya finalidad es determinar el orden de los nucleótidos que forman la molécula de ADN, para así obtener la información genética que se transporta en esta:

1. **Secuenciación del gen 16S rRNA:** es el método más utilizado en la literatura, sobre todo por ser económicamente más accesible. Este gen, exclusivo de bacterias y archaeas, es idóneo para el estudio filogenético, ya que contiene regiones conservadas (bajas tasas de evolución) y también regiones hipervariables, que facilitan la identificación y diferenciación entre las especies.
2. **Secuenciación Shot-Gun:** en este segundo enfoque, se secuencian todo el ADN de la muestra, sin centrarse en un gen concreto (al contrario que en el método 16S), por lo que se caracterizan todas las especies que se encuentren en la muestra (bacterias, protozoos, virus...). Gracias a este método se obtiene mucha más información sobre todos los microorganismos intestinales, sin embargo, el procesamiento y análisis de todos estos datos puede llegar a dificultarse. Esta razón, junto al alto coste económico que requiere el Shot-Gun, hacen que su uso quede en un plano secundario. Aún así, esta tecnología está cogiendo mucha importancia y cada vez se incorpora en más estudios.

Estas dos tecnologías no son excluyentes, ya que ambas recogen información diferente y valiosa, y pueden utilizarse de manera combinada. Además, al ser un campo de investigación nuevo, hace falta seguir trabajando para poder definir cuál será el mejor método para la identificación de estos microorganismos.

El objetivo principal de este análisis del Microbioma es poder **caracterizar la MI de los pacientes y compararla con la de los controles sanos**, para poder así entender qué diferencias existen entre estos y qué especies son características en las diferentes enfermedades. Aunque aún quede camino por recorrer, hoy en día ya se han definido algunas especies que, aparentemente, son propias de la EM.



La disbiosis de la MI en EM y como revertirla

Como ya se ha comentado, las tecnologías deben seguir desarrollándose y mejorando, sin embargo, a día de hoy, ya se han obtenido **resultados concluyentes que confirman la alteración de la MI de los pacientes** y que, poco a poco, aportan algo de claridad en la caracterización de esta MI en la EM.

Algunos de estos resultados indican que los pacientes con EM-RR (la EM más común), en comparación con los controles sanos, presentan, mayores cantidades de *Streptococcus* y *Akkermansia*, y menores cantidades de *Prevotella* y *Bacteroides*, entre otros.

Pero... ¿cómo podemos revertir esta alteración, disminuir los síntomas y mejorar la vida de los pacientes? Existen varios factores capaces de mejorar la composición de la MI, como los probióticos y prebióticos y la dieta, entre otros. Los primeros no parecen producir cambios estables en la MI, ya que solo los producen durante el periodo de tratamiento, haciendo así que **la dieta** sea, probablemente, la herramienta más poderosa para la modulación de la MI. Sin embargo, para lograr esto, es necesario un mejor conocimiento de las interacciones dieta - huésped (humano) – microbiota.

Actualmente ya existen resultados de estudios de modelo animal en los que se observa que las dietas occidentales hipercalóricas y con alto contenido de grasa animal pueden acelerar el anabolismo, alterar la composición de la MI y provocar disbiosis, mientras que **las dietas vegetarianas y ricas en fibra promueven la eubiosis**.

Aunque aún no esté definida una dieta concreta que beneficie y mejore la MI de los pacientes de EM (y de otras enfermedades), se sabe que **la Dieta Mediterránea tradicional** es una de las más beneficiosas.

Con todo lo explicado, queda claro que aprender a utilizar la dieta para generar y mantener una Microbiota saludable debe ser una prioridad para la sociedad. Además, podría decirse que representa uno de los pasos clave para lograr una verdadera **medicina preventiva y personalizada**.



Bibliografía:

1. Schepici G, Silvestro S, Bramanti P, Mazzon E. The Gut Microbiota in Multiple Sclerosis: An Overview of Clinical Trials. *Cell Transplant*. 2019;28(12):1507-1527. doi:10.1177/0963689719873890
2. Bauer KC, Huus KE, Finlay BB. Microbes and the mind: emerging hallmarks of the gut microbiota-brain axis. *Cell Microbiol*. 2016 May;18(5):632-44. doi: 10.1111/cmi.12585. Epub 2016 Mar 31. PMID: 26918908.
3. Yang B, Wang Y, Qian PY. Sensitivity and correlation of hypervariable regions in 16S rRNA genes in phylogenetic analysis. *BMC Bioinformatics*. 2016 Mar 22;17:135. doi: 10.1186/s12859-016-0992-y. PMID: 27000765; PMCID: PMC4802574.
4. Ochoa-Repáraz J, Kirby TO, Kasper LH. The Gut Microbiome and Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Jun 1;8(6):a029017. doi: 10.1101/cshperspect.a029017. PMID: 29311123; PMCID: PMC5983160.
5. Moles L, Otaegui D. The Impact of Diet on Microbiota Evolution and Human Health. Is Diet an Adequate Tool for Microbiota Modulation? *Nutrients*. 2020 Jun 2;12(6):1654. doi: 10.3390/nu12061654. PMID: 32498430; PMCID: PMC7352211.
6. Jangi S, Gandhi R, Cox LM, Li N, von Glehn F, Yan R, Patel B, Mazzola MA, Liu S, Glanz BL, Cook S, Tankou S, Stuart F, Melo K, Nejad P, Smith K, Topçulu BD, Holden J, Kivisäkk P, Chitnis T, De Jager PL, Quintana FJ, Gerber GK, Bry L, Weiner HL. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nat Commun*. 2016 Jun 28;7:12015. doi: 10.1038/ncomms12015. PMID: 27352007; PMCID: PMC4931233.