

Análisis metagenómico de la microbiota intestinal en pacientes con psoriasis de tipo 1

Metagenomic analysis of the gut microbiota in Type 1 psoriasis patients

Ignacio Dei-Cas¹, Florencia Giliberto² y Alberto Penas-Steinhardt³

Mención Aarón Kaminsky 2019

RESUMEN

Introducción: La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica inmunomediada. La psoriasis tipo 1 (Ps1) o psoriasis de inicio temprano es la forma más frecuente de psoriasis y presenta una fuerte base genética. La microbiota intestinal está implicada en la maduración del sistema inmunitario y en múltiples vías metabólicas. Los trastornos en la composición bacteriana intestinal o disbiosis conllevan importantes consecuencias funcionales y han sido implicados en múltiples enfermedades.

El objetivo del estudio fue evaluar las diferencias en la microbiota intestinal de pacientes con Ps1 frente a sujetos de control no psoriásicos (SC).

Materiales y métodos: Se estudiaron 38 pacientes con Ps1 sin tratamiento y 27 SC. Se recolectaron muestras de materia fecal y se analizaron las regiones hipervariables V3-V4 del gen 16S rRNA, que fueron analizadas mediante la plataforma de secuenciación Illumina MiSeq para determinar la composición y la diversidad microbianas. Se realizó un análisis bioinformático.

Resultados: No se encontraron diferencias en biodiversidad (diversidad alfa) entre los pacientes con Ps1 y los SC. El análisis de la diversidad beta mostró diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,032$). Al comparar los principales filos, solo el aumento relativo de Firmicutes en Ps1 mostró diferencias significativas ($p < 0,05$). El análisis LEfSe reveló mayor abundancia de los géneros *Faecalibacterium* y *Blautia* en pacientes con Ps1 y los géneros *Bacteroides*, *Paraprevotella*, *Odoribacter*, *Anaerotruncus* y *Oscillospira* en SC.

Conclusiones: Los resultados demuestran diferencias en la microbiota intestinal de los pacientes con Ps1 y en los SC, lo que implicaría que la microbiota intestinal ejerce una función por dilucidar en la patogenia de la psoriasis.

Palabras clave: psoriasis, microbiota intestinal, metagenómica.

Dermatol. Argent. 2019, 25 (4): 161-167

ABSTRACT

Introduction: Psoriasis is a chronic, immune-mediated inflammatory disease. Type 1 psoriasis (Ps1) or early onset psoriasis is the most common form of psoriasis and has a strong genetic component. The gut microbiota is involved in the maturation of the immune system and in multiple metabolic pathways. Disorders in the intestinal bacterial composition or dysbiosis carry important functional consequences and have been implicated in multiple diseases.

The objectives of this study were to evaluate differences in the gut microbiota of patients with Ps1 vs. non-psoriatic control subjects (CS).

Materials and methods: We studied 38 patients with Ps1 without treatment and 27 CS. Stool samples were collected and the V3-V4 hypervariable regions of the 16S rRNA gene were analyzed using the Illumina MiSeq sequencing platform to determine microbial composition and diversity. Bioinformatic analysis was performed.

Results: We did not find differences in biodiversity (alpha diversity) among patients with Ps1 and CS. Beta diversity showed significant differences between both groups ($p = 0.032$). When comparing the main phyla, only the relative increase of Firmicutes in Ps1 showed significant differences ($p < 0.05$). At genus level, the LEfSe analysis revealed greater abundance of *Faecalibacterium* and *Blautia* in patients with Ps1 and *Bacteroides*, *Paraprevotella*, *Odoribacter*, *Anaerotruncus* and *Oscillospira* in CS.

Conclusions: The results showed differences in the intestinal microbiota of patients with Ps1 and CS, which would imply that the gut microbiota plays a role in psoriasis pathogenesis.

Key words: psoriasis, gut microbiota, metagenomics.

Dermatol. Argent. 2019, 25 (4): 161-167

¹ Psoriasis Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

² Laboratorio de Distrofinopatías, Facultad de Farmacia y Bioquímica, INIGEM, CONICET-UBA, Universidad de Buenos Aires, Argentina

³ Laboratorio de Genómica Computacional, Departamento de Ciencias Básicas, Universidad Nacional de Luján, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: Ignacio Dei-Cas

Email: ideicas@hotmail.com

Fecha de trabajo recibido: 30/9/2019

Fecha de trabajo aceptado: 22/11/2019

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

La psoriasis en placas es una enfermedad inflamatoria crónica con un fuerte componente inmune. El compromiso cutáneo varía desde placas eritematoescamosas aisladas hasta placas que pueden comprometer casi la totalidad de la superficie cutánea¹.

La enfermedad es inmunomediada y en la mayoría de las poblaciones humanas está fuertemente asociada con el HLA clase I molécula HLA-C *06:02².

La edad de inicio de la psoriasis presenta un patrón bimodal, con un primer pico alrededor de los 20 años de edad y un segundo pico alrededor de los 50 años³.

La psoriasis se clasifica comúnmente en dos subtipos según la edad de inicio. La psoriasis de tipo 1 (Ps1) o de inicio temprano aparece antes de los 40 años de edad y comprende al 70% de los pacientes. La psoriasis de tipo 2 (Ps2) o de inicio tardío se desarrolla después de los 40 años⁴. La Ps1 suele presentar antecedentes familiares y muestra una fuerte asociación con HLA-C *06:02. Por el contrario, la Ps2 rara vez es familiar, su asociación con HLA-C *06:02 es débil o está ausente y depende de la población evaluada⁵.

Algunos factores genéticos y ambientales, entre los que se encuentran las infecciones bacterianas, el tratamiento con antibióticos, los cambios profundos en la dieta, junto con alteraciones del sistema inmunitario, han sido implicados en el desarrollo y progresión de la psoriasis, aunque la etiología exacta de la enfermedad todavía se desconoce⁶.

Luego del Proyecto del Genoma Humano (HGP), se inició el Proyecto Microbioma Humano (HMP) para llenar un vacío entre la comprensión actual del ser humano derivada del HGP y los fenómenos fisiológicos no regulados por humanos, sino por microbios. El HMP creó una nueva visión de nosotros mismos como “superorganismos”, que consta de un huésped humano y miles de simbiontes microbianos⁷.

La microbiota intestinal está implicada en la maduración del sistema inmunitario del huésped y en muchas vías metabólicas fundamentales, incluida la fermentación de azúcares y proteínas y el metabolismo de los ácidos biliares y los xenobióticos. El desequilibrio de las poblaciones microbianas intestinales o disbiosis tiene importantes consecuencias funcionales y está implicado en muchas enfermedades digestivas (enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, cáncer colorrectal, etc.), pero también en diabetes, obesidad, síndrome metabólico, artritis psoriásica y trastornos psiquiátricos, entre otras enfermedades⁷.

El intestino y la piel son componentes de nuestra barrera con el entorno externo y numerosos estudios que vinculan la salud gastrointestinal y la homeostasis cutánea han demostrado una conexión bidireccional entre ambos sistemas⁸.

Existe una relación bien conocida entre la psoriasis y ciertas enfermedades inflamatorias crónicas (obesidad, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis psoriásica, etc.)⁹. La translocación del DNA bacteriano desde la luz intestinal se describió en pacientes con psoriasis, lo que sugiere que el microbioma intestinal podría influir en el desarrollo o mantenimiento de las enfermedades cutáneas¹⁰.

Las investigaciones recientes señalan que el eje IL-23/Th17 desempeña un papel central en los procesos inflamatorios asociados con la psoriasis¹¹.

La adhesión de miembros específicos de la microbiota intestinal a las células epiteliales intestinales es esencial para la inducción de células Th17¹².

Se han realizado estudios limitados de la microbiota en pacientes con psoriasis mediante la utilización de métodos moleculares para la detección de taxones bacterianos y fúngicos. Estos estudios presentan diferencias en la microbiota evaluada (cutánea o intestinal), así como en el diseño, la metodología y el número de sujetos estudiados¹².

Ampliar el conocimiento sobre el papel preciso del microbioma intestinal en la psoriasis puede mejorar nuestra comprensión sobre la etiología y la patogenia de la enfermedad.

En el presente estudio nos propusimos investigar si la microbiota intestinal de pacientes con Ps1 difiere de la de SC no psoriásicos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Participantes

El estudio, de casos y controles, incluyó a pacientes caucásicos, de ambos sexos, mayores de 18 años con psoriasis en placas de inicio antes de los 40 años de edad (Ps1) y SC no relacionados, residentes en la misma zona geográfica, clasificados por sexo, edad (± 2 años) e índice de masa corporal (IMC) ± 1 con aquellos pacientes con psoriasis moderada-severa.

Los sujetos cumplieron dos visitas dentro de un período de 4 semanas. En las visitas se realizaron un interrogatorio y un examen físico completos y se determinaron los índices de severidad PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), IGA (*Investigator Global Assessment*) y BSA (superficie corporal comprometida). Se definió psoriasis moderada-severa si los pacientes presentaban BSA $\geq 10\%$, PASI ≥ 10 e IGA ≥ 3 . Se consideró sobrepeso si el IMC era ≥ 25 y obesidad si el IMC era ≥ 30 . Se excluyeron los pacientes con artritis psoriásica concomitante según los criterios de clasificación CASPAR y aquellos pacientes con tratamiento sistémico y/o fototerapia durante los 3 meses anteriores a la recolección de las muestras, al asumir que la inmunosupresión modifica la microbiota intestinal.

Los criterios de exclusión para los SC fueron la presencia de otra dermatosis como dermatitis atópica, dermatitis de contacto, eccemas; la presencia de familiares de primer grado con psoriasis, inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes, depresión, hipertensión arterial, enfermedades metabólicas (síndrome metabólico, hígado graso, diabetes mellitus), consumo excesivo de alcohol y tabaquismo.

Los criterios de exclusión aplicables a los dos grupos fueron: uso de antibióticos durante los 3 meses previos a la recolección de las muestras; dietas extremas; consumo de probióticos; antecedentes de gastrectomía; cirugía bariátrica o colectomía, y serología positiva para el VIH.

Todos los pacientes completaron el formulario de consentimiento informado y la investigación se desarrolló de acuerdo con la legislación local y la declaración de Helsinki.

El estudio se realizó entre octubre de 2017 y abril de 2018.

Recolección de la muestra y extracción del DNA

Se instruyó a todos los participantes y se les proporcionó un instructivo detallado acerca del método para recolección de la muestra de materia fecal. La muestra debía ser recolectada dentro de las 24 horas anteriores a la segunda visita.

Las muestras se guardaron a -80°C hasta su procesamiento. La extracción de DNA se realizó mediante *QIAamp[®] PowerFecal DNA Kit* y se utilizaron 200 mg de materia fecal por muestra.

La concentración de DNA y la pureza se evaluaron mediante electroforesis (gel de agarosa 1%) y espectrometría (*NanoDrop[®] ND-1000, Technologies*, Wilmington, EE. UU.).

Secuenciación del gen 16S bacteriano y comparación de comunidades microbianas

Se amplificaron las regiones hipervariables V3 y V4 del gen 16S rRNA a partir de 30 ng de DNA purificado al utilizar los cabadores (*primers*) 337F/805R. Las bibliotecas se secuenciaron en un secuenciador MiSeq-Illumina en dirección 5' y 3' (*paired-end*) que garantizan secuencias de 300 bp de largo. Se obtuvieron 152.939 lecturas promedio por individuo para la identificación taxonómica. Para el recorte de las lecturas de baja calidad y la desmultiplexación se utilizó el *software* Trimmomatic v0.32. Las secuencias generadas se analizaron mediante el *software* QIIME 1.9 para la identificación de unidades taxonómicas operativas (OTU) y el análisis estadístico. Con este propósito, las secuencias obtenidas se compararon con las presentes en la base de datos Greengenes 13_8. Las

secuencias quiméricas fueron filtradas mediante el algoritmo VSEARCH. Dichas secuencias fueron remitidas al NCBI SRA *database*. Para estudiar si las comunidades microbianas en diferentes muestras son significativamente diferentes por grupos, se realizó un análisis de coordenadas principales (*Principal Coordinates Analysis*, PCoA), mediante el algoritmo Unifrac. Para comparar la abundancia relativa de los distintos taxones entre los diferentes grupos se utilizó un análisis discriminante lineal (*linear discriminant analysis* [LDA] *effect implemented in* LEfSe). Para las comparaciones múltiples, los valores de *p* fueron ajustados por Bonferroni.

RESULTADOS

Características de los sujetos

El estudio incluyó a 38 pacientes con Ps1 y a 27 SC no relacionados. La edad varió entre los 18 y los 90 años. La media de edad de inicio de la psoriasis fue de 20,9 años y la duración media de la enfermedad, de 17,3 años. Presentaron psoriasis moderada-severa 20 pacientes y 18, psoriasis leve. No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con Ps1 y los SC para la edad, el sexo, el IMC, la presencia de sobrepeso u obesidad. Las características de los sujetos evaluados se muestran en la Tabla 1.

	Psoriasis de tipo 1	Controles no psoriásicos	<i>p</i>
	<i>n</i> : 38	<i>n</i> : 27	
Edad (años), media \pm DE	45,3 (16,7)	48,7 (18,8)	NS
Sexo femenino (%)	44,7	57,7	NS
Sexo masculino (%)	55,3	42,3	NS
Edad de inicio de la psoriasis (años), media \pm DE	20,9 (9,4)	NA	-
Último brote (meses), media \pm DE	4,2 (2,0)	NA	-
Años con psoriasis, media \pm DE	17,3 (12,8)	NA	-
Psoriasis moderada-severa (%)	52,6	NA	-
PASI, media \pm DE	10,5 (7,2)	NA	-
Superficie corporal comprometida (%), media \pm DE	13,3 (14,9)	NA	-
Peso, media \pm DE	81,4 (21,3)	75 (15,1)	NS
Talla, media \pm DE	1,67 (0,1)	1,63 (0,1)	NS
IMC, media \pm DE	29,2 (5,8)	28,1 (5,2)	NS
Síndrome metabólico (%)	13,2	NA	-
Sobrepeso (%)	29	42,3	NS
Obesidad (%)	39,5	30,7	NS
Hipertensión arterial (%)	15,8	NA	-
Diabetes (%)	7,9	NA	-

TABLA 1: Características de la muestra. NA, no aplica; NS, no significativo.

Pacientes con psoriasis de tipo 1 frente a sujetos de control no psoriásicos

Análisis de las secuencias y comparación de las comunidades bacterianas

Se secuenciaron y analizaron las regiones hipervariables V3-V4 del gen 16S correspondiente a la subunidad menor del ribosoma de los organismos procariontes mediante el *MiSeq-Illumina system* y se obtuvieron 152939.46 ± 18320.34 secuencias por muestra. Los gráficos de rarefacción alcanzan un estado asintótico, lo que indica que la profundidad de la secuenciación fue suficiente para representar la riqueza y diversidad de la comunidad bacteriana (datos no mostrados). En ese sentido, se comparó la riqueza (*Chao1 index*) basada en la comparación de dos muestras mediante un *t-test* y no se hallaron diferencias significativas entre los pacientes con Ps1 y los SC ($p = 0,4951$) (Gráfico 1). El análisis de la diversidad beta mostró diferencias significativas para el análisis *weighted UniFrac* ($p = 0,032$) (Gráfico 2).

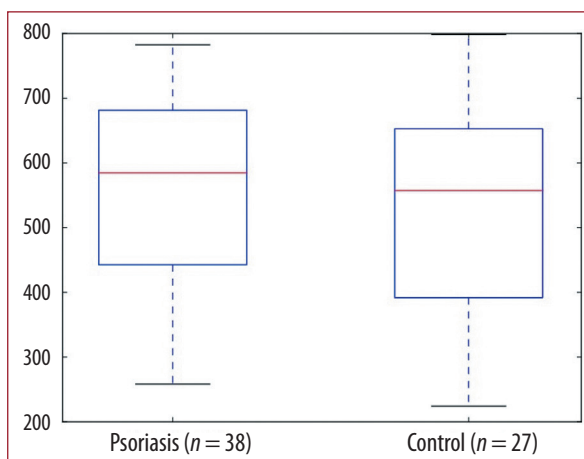


GRÁFICO 1: Diversidad alfa (*Chao1 index*).

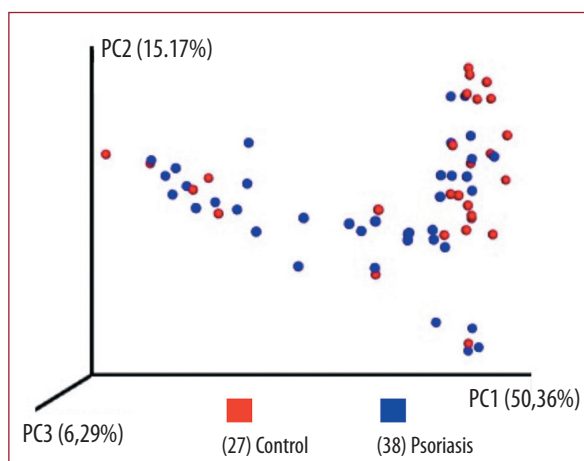


GRÁFICO 2: Diversidad beta. Análisis *weighted UniFrac*.

Se compararon los principales filos detectados y se encontró que los pacientes con psoriasis diferían en la estructura de la comunidad observada. Los filos dominantes en los pacientes con Ps1 fueron: *Bacteroidetes* 48,69%, *Firmicutes* 43,98%, *Proteobacteria* 4,36%, *Actinobacteria* 1,04% y *Fusobacterium* 0,95%, mientras que en los SC, los principales filos fueron: *Bacteroidetes* 60,02%, *Firmicutes* 32,91%, *Proteobacteria* 4,26%, *Actinobacteria* 0,81% y *Fusobacterium* 0,22%. Solo las diferencias en *Firmicutes* ($p = 0,05$) fueron significativas después del ajuste por Bonferroni (Tabla 2). En este sentido, la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* fue de 0,90 para los pacientes con Ps1 y de 0,55 para los SC (Gráfico 3).

Finalmente, para comparar la abundancia relativa de las diferencias de taxones entre los grupos, se realizó un análisis discriminante lineal (*linear discriminant analysis [LDA] effect implemented in LEfSe*). Este método permite identificar taxones que difieren en su abundancia entre distintos grupos y estima el tamaño del efecto de cada taxón significativamente diferente. El análisis LEfSe reveló que los géneros *Faecalibacterium* y *Blautia* (filo *Bacteroidetes*) abundaban en los pacientes con psoriasis, mientras que los géneros *Bacteroides*, *Paraprevotella* y *Odoribacter* (filo *Bacteroidetes*) y *Anaerotruncus* y *Oscillospira* (filo *Firmicutes*) resultaron más abundantes en los SC (el umbral de la puntuación logarítmica de LDA fue de 2,0) (Gráfico 4).

OTU	Psoriasis (%)	Control (%)	p^*
<i>Bacteroidetes</i>	48,69	60,02	NS
<i>Firmicutes</i>	43,98	32,91	0,05
<i>Proteobacteria</i>	4,36	4,26	NS
<i>Actinobacteria</i>	1,04	0,81	NS
<i>Fusobacterium</i>	0,95	0,22	NS

TABLA 2: Diferencias a nivel de filo entre los pacientes con psoriasis de tipo 1 y los controles. * Ajustado por Bonferroni.

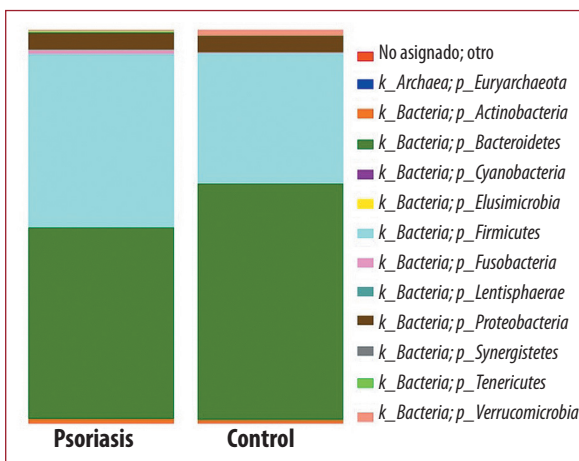


GRÁFICO 3: Composición de la microbiota intestinal (*Bacterias* y *Archaeas*) de pacientes con psoriasis de tipo 1 y en los controles (a nivel del filo). *k*, reino (*kingdom*); *p*, filo, *phylum*.

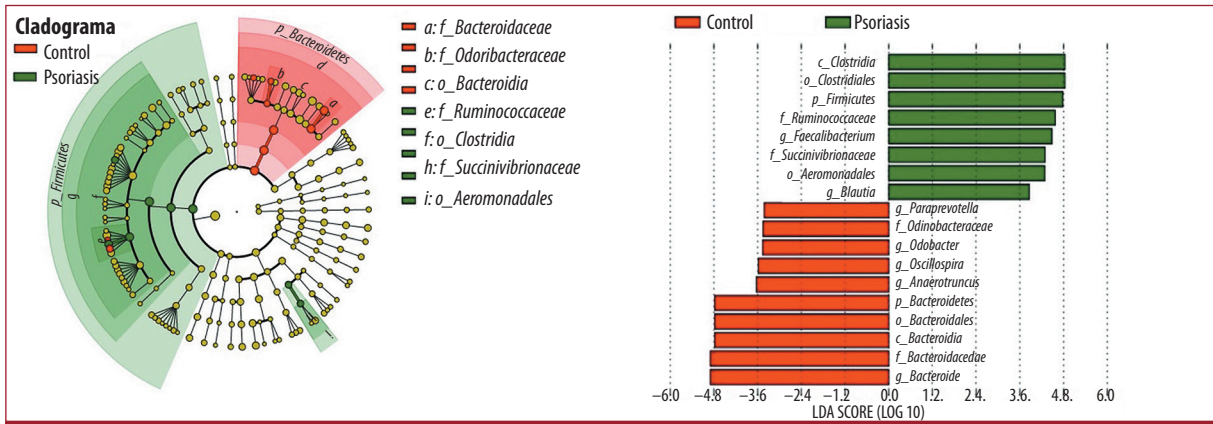


GRÁFICO 4: Cladograma y LDA que muestran las diferencias en taxones a nivel de filo, clase, orden, familia y género entre los pacientes con psoriasis de tipo 1 y los controles.

DISCUSIÓN

Antes de completar el proyecto de secuenciación del genoma humano, algunos investigadores predijeron que se encontrarían ~ 100.000 genes. Sin embargo, los resultados arrojaron que nuestro genoma solo contiene alrededor de 20.000 genes codificantes de proteínas. Los microbios que viven dentro y sobre los seres humanos (la microbiota) superan en número a nuestras células somáticas y germinales; el número de células microbianas en el cuerpo humano es 1,3 veces mayor que el número de células corporales¹³.

Los genomas colectivos de nuestros simbiontes microbianos (el microbioma) nos proporcionan rasgos que no hemos tenido que evolucionar por nuestra cuenta. Si nos consideramos un compuesto de especies microbianas y humanas, nuestro bagaje genético resulta una sumatoria de genes humanos y microbianos; de ahí surge el término “supraorganismo humano”¹⁴.

En la actualidad, el desarrollo y la aplicación de técnicas moleculares permiten determinar la filogenia de los microorganismos¹⁴.

El análisis de microbiomas ha llevado a la noción de un “microbioma central” que codifica funciones compartidas con los seres humanos. Los miembros de la comunidad microbiana intestinal interactúan entre sí y con el huésped, lo que constituye un ecosistema microbiano funcional. Sin embargo, todavía existen incógnitas acerca de los mecanismos moleculares que subyacen a tales interacciones¹⁵.

Se considera que miembros de los filos *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* y *Proteobacteria* constituyen más del 95% de las bacterias de la microbiota intestinal¹⁶.

Además de proteger contra patógenos, la microbiota intestinal estimula el sistema inmunitario y proporciona enzimas que expanden la capacidad metabólica del huésped¹⁵.

Recientemente, se ha reconocido que para evaluar el impacto de los factores ambientales (cambios en el

estilo de vida y en la dieta, actividad física, higiene, exposición a xenobióticos, etc.) en la salud humana es necesario considerar el metagenoma de la totalidad de los microorganismos que colonizan el cuerpo humano, que se denomina colectivamente microbioma¹⁷.

En los últimos años, muchas de las enfermedades multifactoriales modernas, que muestran una incidencia cada vez mayor, se han asociado con una estructura microbiana anormal. Se considera “disbiosis” a la alteración composicional y funcional en la microbiota que es impulsada por un conjunto de factores ambientales y relacionados con el huésped, que perturban el ecosistema microbiano y exceden su capacidad de resistencia y resiliencia¹⁸.

La disbiosis intestinal es un posible actor en la inflamación crónica, incluso en tejidos distantes, como la piel. La microbiota intestinal contribuye a las funciones metabólicas vitales y modula el sistema inmunitario. El desequilibrio en la microbiota intestinal induce cambios epiteliales que derivan en un aumento de la inflamación intestinal, alteran la permeabilidad del intestino y pueden, en individuos susceptibles, desencadenar el desarrollo de diferentes enfermedades crónicas como EII, obesidad, diabetes, esclerosis múltiple, dermatitis atópica y cáncer, entre otras¹⁹⁻²⁴. Sin embargo, hasta julio de 2019, solo 7 investigaciones habían abordado el estudio de la microbiota intestinal en la psoriasis²⁵⁻³¹.

En 1985, Henseler y Christophers estudiaron una serie de 2.147 pacientes de una sola institución y distinguieron dos formas clínicas de psoriasis: una con un inicio a edad temprana y otra con un inicio tardío. Aquellos pacientes con Ps1 (antes de los 40 años de edad) presentaban un curso de la enfermedad inestable, con frecuentes recaídas, tenían un compromiso corporal extenso y mayor compromiso ungueal⁴.

Nuestra investigación demuestra que existen diferencias entre la microbiota intestinal de los pacientes

con Ps1 y los SC no psoriásicos. Evaluamos a 38 pacientes con Ps1 y, según nuestro conocimiento, es el primer trabajo que analiza la microbiota intestinal de pacientes con Ps1. Una de las principales fortalezas del estudio es su diseño, con estrictos criterios de inclusión y exclusión tanto para los pacientes como para los SC. Incluimos solo a los pacientes con psoriasis en placas y excluimos a los que presentaban además artritis psoriásica o EII, dado que existe evidencia de alteraciones en la microbiota intestinal en estas enfermedades. Excluimos también a los pacientes que recibían tratamiento sistémico (incluida la fototerapia) para eliminar el posible efecto que ejercería el tratamiento sobre la microbiota intestinal. Además, clasificamos a los pacientes por edad, sexo e IMC, dado que tanto el sobrepeso como la obesidad se asocian con cambios en la microbiota intestinal y es sabido que los pacientes con psoriasis, en especial aquellos con psoriasis moderada-severa, suelen presentar sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico¹⁶.

Los SC no debían tener antecedentes familiares de psoriasis en familiares de primer grado debido a que la genética cumple un papel, aunque menor, en la organización de la microbiota intestinal³².

Excluimos a los sujetos con serología positiva para VIH (tanto pacientes como controles), dado que esta infección se asocia con cambios en la microbiota intestinal³³.

La diversidad del ecosistema bacteriano depende de dos factores: el número de especies presentes y el equilibrio entre ellas. En la psoriasis, algunos estudios han encontrado menor diversidad bacteriana en muestras de materia fecal^{26,29,30}. Otras investigaciones no han replicado estos resultados^{25,27,28,31}. Nosotros no encontramos menor diversidad alfa en los pacientes con Ps1. Probablemente, las diferencias en las poblaciones evaluadas y en la metodología experimental utilizada podrían explicar esta disparidad.

La diversidad beta mide las diferencias en la composición bacteriana entre distintas comunidades (muestras/individuos).

En nuestro estudio, hallamos diferencias de taxones entre los pacientes con Ps1 y los SC. Los *Bacteroidetes* y los *Firmicutes* fueron los filos más abundantes en ambos grupos y los *Firmicutes* presentaron diferencias estadísticamente significativas. La relación *Firmicutes/Bacteroidetes* fue de 0,90 para los pacientes con Ps1 y de 0,55 para los SC. En línea con nuestros resultados, otros autores también han informado un aumento en la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* en los pacientes con psoriasis^{26,27,29-31}.

El aumento en la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* se ha vinculado a una mayor producción de acetato y

menor de butirato. El butirato es la principal fuente de energía de las células epiteliales colónicas y es un importante regulador de la proliferación y diferenciación celular. Además, tiene propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y anticarcinogénicas. Los niveles disminuidos de butirato afectan la integridad de la mucosa colónica y favorecen la inflamación sistémica³⁴.

En nuestra investigación, los géneros *Faecalibacterium* y *Blautia* fueron los más relevantes, capaces de diferenciar entre los pacientes con Ps1 y los SC no psoriásicos. Se conoce que *Faecalibacterium prausnitzii* regula la diferenciación Th17/Treg y ha sido comunicado como una de las principales bacterias productoras de butirato en el intestino³⁵. En la psoriasis, un descenso en la abundancia relativa de *F. prausnitzii* ha sido informado por algunos investigadores, pero no por otros^{25,27,30,31,36}. En nuestro trabajo, el género *Faecalibacterium* estuvo aumentado en los pacientes con psoriasis. Los hallazgos discordantes entre las diferentes abundancias relativas de *Faecalibacterium* entre los estudios, así como los diferentes géneros y especies encontrados, dificultan su uso aislado como único biomarcador para todas las enfermedades.

Dados los escasos datos disponibles y el gran número de especies descritas de *Blautia*, no podemos explicar las razones por las cuales este género se encuentra aumentado en los pacientes con Ps1, requiriéndose estudios adicionales para determinar su verdadero papel en las enfermedades humanas.

En los SC, predominaron los géneros *Bacteroides*, *Paraprevotella*, *Odoribacter*, *Anaerotruncus* y *Oscillospira*. El efecto beneficioso de *Bacteroides* es concordante con nuestros hallazgos, dado que este género estuvo aumentado en los SC y disminuido en los pacientes con Ps1. La función que cumple el género *Odoribacter* dentro de la microbiota intestinal es poco conocida, aunque se sabe que son productores de butirato. El butirato es clave en la promoción de linfocitos Treg y en la regulación del balance Treg/Th17³⁷.

Codoñer *et al.*, Shapiro *et al.* e Hidalgo-Cantabrana *et al.* informaron resultados similares a los nuestros en relación con los géneros bacterianos aumentados en los pacientes con psoriasis y en los SC. Esta concordancia sugeriría la existencia de un patrón común en la composición de la microbiota intestinal de los pacientes con psoriasis^{25,27,30}.

Nuestros hallazgos sugieren que los cambios en la microbiota intestinal de los pacientes con Ps1 participarían en el desarrollo o el mantenimiento de la enfermedad. Sin embargo, queda aún por explorar si el uso de probióticos o el trasplante de materia fecal serían capaces de modificar el curso de la enfermedad^{25,27,30}.

En resumen, este estudio es el primero que evalúa la presencia de cambios en la microbiota intestinal de pacientes con Ps1. Encontramos variaciones en la microbiota intestinal de pacientes con Ps1 sin tratamiento y los SC no psoriásicos, con aumento relativo de los géneros *Blautia* y *Faecalibacterium* y disminución en los géneros *Bacteroides*, *Paraprevotella*, *Odoribacter*, *Anaerotruncus* y *Oscillospira* en los pacientes con Ps1.

Las considerables diferencias en la composición de la microbiota entre individuos y poblaciones humanas

dificultan el esclarecimiento de los procesos que intervienen en la relación entre las bacterias intestinales y diversas enfermedades.

Por lo tanto, en la psoriasis, al igual que en otras patologías, resulta clave investigar el papel exacto que cumplen los miembros de la microbiota intestinal, sus vínculos competitivos o cooperativos y su relación en el equilibrio salud-enfermedad.

Se requieren estudios adicionales para dilucidar si los cambios en la microbiota intestinal son causa o consecuencia de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Griffiths CEM, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370:263-271.
- Boehncke W-H, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386:983-994.
- Lønnberg AS, Skov L, Duffy DL, Skytthe A, et al. Genetic factors explain variation in the age at onset of psoriasis: a population-based twin study. *Acta Derm Venereol*. 2016;96:35-38.
- Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: Characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13:450-456.
- Wiśniewski A, Matusiak Ł, Szczerkowska-Dobosz A, Nowak I, et al. The association of ERAP1 and ERAP2 single nucleotide polymorphisms and their haplotypes with psoriasis vulgaris is dependent on the presence or absence of the HLA-C*06:02 allele and age at disease onset. *Hum Immunol*. 2018;79:109-116.
- Singh S, Pradhan D, Puri P, Ramesh V, et al. Genomic alterations driving psoriasis pathogenesis. *Gene*. 2019;683:61-71.
- Huttenhower C, Gevers D, Knight R, Abubucker S, et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486:207-214.
- Salem I, Ramser A, Isham N, Ghannoum MA. The gut microbiome as a major regulator of the gut-skin axis. *Front Microbiol*. 2018;9:1459.
- Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:377-390.
- Ramírez-Boscá A, Navarro-López V, Martínez-Andrés A, Such J, et al. Identification of bacterial DNA in the peripheral blood of patients with active psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2015;151:670-671.
- Blauvelt A, Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55:379-390.
- Zákostelská Z, Málková J, Klimešová K, Rossman P, et al. Intestinal microbiota promotes psoriasis-like skin inflammation by enhancing Th17 response. *PLoS One*. 2016;11:e0159539.
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell*. 2016;164:337-340.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, et al. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449:804-810.
- Blaut M. Composition and Function of the Gut Microbiome. *The Gut Microbiome in Health and Disease*. 2018:5-30.
- Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009;457:480-484.
- Li D, Wang P, Wang P, Hu X, et al. The gut microbiota: A treasure for human health. *Biotechnol Adv*. 2016;34:1210-1224.
- Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2017;17:219-232.
- Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:573-584.
- Maruvada P, Leone V, Kaplan LM, Chang EB. The human microbiome and obesity: moving beyond associations. *Cell Host Microbe*. 2017;22:589-599.
- Patterson E, Ryan PM, Cryan JF, Dinan TG, et al. Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgrad Med J*. 2016;92:286-300.
- Tremlett H, Bauer KC, Appel-Cresswell S, Finlay BB, et al. The gut microbiome in human neurological disease: A review. *Ann Neurol*. 2017;81:369-382.
- Song H, Yoo Y, Hwang J, Na Y-C, et al. Faecalibacterium prausnitzii subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:852-860.
- Saha A, Robertson ES. Microbiome and Human Malignancies. En Robertson E. (eds) *Microbiome and Cancer*. Current Cancer Research. Humana Press, Cham. 2019: 1-22.
- Codoñer FM, Ramírez-Bosca A, Climent E, Carrión-Gutiérrez M, et al. Gut microbial composition in patients with psoriasis. *Sci Rep*. 2018;8:3812.
- Huang L, Gao R, Yu N, Zhu Y, et al. Dysbiosis of gut microbiota was closely associated with psoriasis. *Sci China Life Sci*. 2019;62:807-815.
- Shapiro J, Cohen NA, Shalev V, Uzan A, et al. Psoriatic patients have a distinct structural and functional fecal microbiota compared with controls. *J Dermatol*. 2019;46:595-603.
- Tan L, Zhao S, Zhu W, Wu L, et al. The Akkermansia muciniphila is a gut microbiota signature in psoriasis. *Exp Dermatol*. 2018;27:144-149.
- Scher JU, Ubeda C, Artacho A, Attur M, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:128-139.
- Hidalgo-Cantabrana C, Gómez J, Delgado S, Requena López S, et al. Gut microbiota dysbiosis in a cohort of patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2019;181:1287-1295.
- Chen YJ, Ho HJ, Tseng CH, Lai ZL, et al. Intestinal microbiota profiling and predicted metabolic dysregulation in psoriasis patients. *Exp Dermatol*. 2018;27:1336-1343.
- Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, Sutter JL, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*. 2014;159:789-799.
- Dillon SM, Frank DN, Wilson CC. The gut microbiome and HIV-1 pathogenesis: a two-way street. *AIDS*. 2016;30:2737-2751.
- Bach Knudsen KE, Lærke HN, Hedemann MS, Nielsen TS, et al. Impact of diet-modulated butyrate production on intestinal barrier function and inflammation. *Nutrients*. 2018;10:1499.
- Zhou L, Zhang M, Wang YT, Dorfman RG, et al. Faecalibacterium prausnitzii produces butyrate to maintain Th17/Treg balance and to ameliorate colorectal colitis by inhibiting histone deacetylase 1. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:1926-1940.
- Eppinga H, Sperna Weiland CJ, Bing Thio H, van der Woude CJ, et al. Similar depletion of protective faecalibacterium prausnitzii in psoriasis and inflammatory bowel disease, but not in hidradenitis suppurativa. *J Crohns Colitis*. 2016;10:1067-1075.
- Kosiewicz MM, Dryden GW, Chhabra A, Alard P. Relationship between gut microbiota and development of T cell associated disease. *FEBS Lett*. 2014;588:4195-4206.