



## REVISIÓN

# Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la esclerosis múltiple



F. Castillo-Álvarez\* y M.E. Marzo-Sola

Servicio de Neurología, Hospital San Pedro, Logroño, La Rioja, España

Recibido el 19 de junio de 2015; aceptado el 28 de julio de 2015

Accesible en línea el 14 de septiembre de 2015

### PALABRAS CLAVE

Microbiota;  
Microbioma;  
Esclerosis múltiple;  
Encefalomiелitis  
autoinmune  
experimental;  
Inmunología;  
Autoinmunidad

### Resumen

**Introducción:** La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante que afecta a adultos jóvenes, grupo en que supone la segunda causa de discapacidad en nuestro medio. Su etiología precisa no está dilucidada, pero se acepta que se presenta en pacientes predispuestos genéticamente que se ven expuestos a determinados factores ambientales. El descubrimiento del papel regulador de la microbiota intestinal en diversas enfermedades autoinmunes ha abierto una nueva línea de investigación en este campo, lo que se discute en esta revisión.

**Desarrollo:** Revisamos los estudios publicados acerca del papel de la microbiota en el desarrollo de la EM y su modelo animal, la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE). En ratones, se ha demostrado que los microorganismos intestinales regulan la polarización de las células T *helper* de Th1-Th17 hasta Th2, la función de las células T reguladoras y la actividad de las células B, participando en la génesis de la EAE, así como en su prevención y tratamiento. Por el contrario, en humanos la evidencia es aún escasa, fundamentalmente en base a estudios de casos control que apuntan a la existencia de diferencias en determinadas comunidades bacterianas.

**Conclusiones:** Existe múltiple evidencia del papel de la microbiota en la EAE. La extrapolación de los resultados a la EM está en las primeras fases de investigación, y hacen falta estudios que definan qué poblaciones bacterianas se asocian a la EM, su papel en la patogenia y las posibilidades terapéuticas que esto nos ofrezca.

© 2015 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### KEYWORDS

Microbiota;  
Microbiome;  
Multiple sclerosis;

### Role of intestinal microbiota in the development of multiple sclerosis

#### Abstract

**Introduction:** Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating disease that affects young adults; in that age group, it represents the second leading cause of disability in our setting. Its precise aetiology has not been elucidated, but it is widely accepted to occur in genetically predisposed

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [fcastilloa@riojasalud.es](mailto:fcastilloa@riojasalud.es) (F. Castillo-Álvarez).

Experimental autoimmune encephalomyelitis; Immunology; Autoimmunity

patients who are exposed to certain environmental factors. The discovery of the regulatory role played by intestinal microbiota in various autoimmune diseases has opened a new line of research in this field, which is discussed in this review.

**Development:** We reviewed published studies on the role of the microbiota in the development of both MS and its animal model, experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). In mice, it has been shown that intestinal microorganisms regulate the polarisation of T helper cells from Th1-Th17 up to Th2, the function of regulatory T cells, and the activity of B cells; they participate in the pathogenesis of EAE and contribute to its prevention and treatment. In contrast, evidence in humans is still scarce and mainly based on case-control studies that point to the presence of differences in certain bacterial communities.

**Conclusions:** Multiple evidence points to the role of microbiota in EAE. Extrapolation of these results to MS is still in the early stages of research, and studies are needed to define which bacterial populations are associated with MS, the role they play in pathogenesis, and the therapeutic possibilities this knowledge offers us.

© 2015 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante que se caracteriza por la aparición de lesiones inflamatorias en diferentes topografías de la sustancia blanca del sistema nervioso central (SNC) que se resuelven dejando una cicatriz gliótica, con desmielinización, pérdida de oligodendrocitos y daño axonal<sup>1</sup>. Afecta a más de 2,5 millones de personas en el mundo y a alrededor de 46.000 en España, con una prevalencia aproximada de 100 afectados por cada 100.000 habitantes<sup>2</sup>. Su incidencia, al igual que ocurre con otras enfermedades de causa autoinmune, está aumentando en los últimos años<sup>3</sup>. Es una enfermedad que suele presentarse en adultos jóvenes<sup>4</sup>, donde representa la segunda causa de discapacidad en nuestro medio (tras los traumatismos)<sup>5</sup>, lo que, unido a una expectativa de vida prolongada (6 años menos que la población general)<sup>6</sup>, hace que presente una larga evolución, con frecuencia de más de 30 años<sup>7</sup>, con las implicaciones clínicas, sociales y económicas que comporta este hecho.

La etiología precisa de la EM no está aún dilucidada, aunque los datos epidemiológicos indican que tanto los factores genéticos como los ambientales son importantes<sup>8,9</sup>, iniciándose en pacientes predispuestos genéticamente que se ven expuestos a determinados factores ambientales<sup>10</sup> que actúan fundamentalmente durante la infancia<sup>11</sup>. Entre estos factores están bien estudiados la infección por el virus de Epstein-Barr<sup>12-15</sup>, el tabaquismo<sup>16-18</sup>, la latitud<sup>8</sup> y la vitamina D<sup>19-21</sup>. Recientemente se están estudiando otros factores no tan documentados, como la ingesta de sodio<sup>22,23</sup>, el índice de masa corporal elevado en la adolescencia<sup>12</sup>, la leptina, la hormona producida por el tejido graso<sup>24</sup>, la vitamina A<sup>25</sup> y el alcohol<sup>26</sup>, o relacionados con la teoría de la higiene, defectos en el contacto con helmintos<sup>27</sup> o con *Helicobacter pylori*<sup>28</sup>. Entre los nuevos factores ambientales en estudio se encuentran los microorganismos constituyentes de la flora bacteriana intestinal, objeto de esta revisión.

## La microbiota intestinal

Nuestro tracto intestinal contiene más de 100 billones ( $10^{14}$ ) de microbios, la gran mayoría en el colon ( $10^{11}$ - $10^{12}$ ), superando el número de células humanas en un factor de  $10^{2-4}$ . Esta compleja comunidad microbiana es conocida como la microbiota gastrointestinal, y está constituida por bacterias, arqueas, eucariotas, hongos y virus<sup>29,30</sup>. Así, se ha propuesto que el ser humano es un «meta organismo» con 10-100 veces más células bacterianas que humanas, que se integran desde el punto de vista metabólico e inmunológico<sup>31</sup>. La composición de la microbiota, además de por la localización, es influida por la edad, el sexo, la raza y otros factores como dieta, medicación (especialmente antibióticos), estrés, tabaquismo o infecciones gastrointestinales, así como propios de cada individuo<sup>30-32</sup>. Incluso dentro de cada persona se presentan grandes variaciones en su composición si se mide a diferentes tiempos<sup>33</sup>. Aunque a día de hoy resulta imposible definir el concepto de microbiota saludable, sí sabemos que la riqueza y la diversidad de la microbiota son indicadores de su salud<sup>34</sup>, y que su empobrecimiento se asocia a obesidad y marcadores metabólicos<sup>35</sup>. En cuanto a la composición cualitativa, están surgiendo numerosos estudios que tratan de relacionar a determinadas clases de microorganismos con diferentes estados fisiológicos. Se propone que los hay que mejoran el estado metabólico, la resistencia a infecciones, cáncer o autoinmunidad, la inflamación, la señalización endocrina y la funcionalidad cerebral (eje cerebro-intestino). Hoy en día se consideran bacterias asociadas a salud: *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium* grupo XIVa y IVa (productoras de butirato), *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Lacocobacillus* y *Roseburia*<sup>32</sup>.

En resumen, podemos decir que la relación entre la microbiota y el ser humano está redefiniéndose de una relación comensal a mutualista, donde las bacterias aportan funciones biológicas no codificadas genéticamente en nuestro organismo que van desde la actividad metabólica hasta

**Tabla 1** Funciones biológicas de la microbiota intestinal en el ser humano

Integridad de la barrera epitelial
Barrera a la colonización de patógenos
Desarrollo de la respuesta inmune
Fuente de energía
Biosíntesis de vitaminas
Transformación de sales biliares
Metabolismo de xenobióticos
Maduración y desarrollo del sistema nervioso central

la homeostasis inmunológica (tabla 1)<sup>36,37</sup>, hablándose de la microbiota como un órgano virtual fundamental en la respuesta inmunológica. Hay en marcha numerosos estudios relacionados con el papel de la flora intestinal en la salud humana, en infecciones, enfermedades inflamatorias, neoplásicas, y lo que aquí nos ocupa, autoinmunes<sup>38</sup>.

Entre las funciones metabólicas podemos citar la degradación de polisacáridos vegetales hasta ácidos grasos de cadena corta, como butirato, propionato y acetato, con propiedades antiinflamatorias y sustrato energético principal de colonocitos, por tanto implicados en la función barrera de la mucosa intestinal<sup>39</sup> (fig. 1). Algunas bacterias de la flora, particularmente *Lactobacilli*, se han implicado en el metabolismo del colesterol<sup>40,41</sup> y en la producción de vitamina K y vitaminas de grupo B<sup>41</sup>. También están implicadas en el metabolismo de xenobióticos, fármacos, antibióticos o productos bioactivos<sup>42</sup>, condicionando su farmacocinética y la producción de determinados tóxicos implicados en algunas neoplasias<sup>43,44</sup>.

En los últimos años ha surgido el concepto eje microbiota intestinal-cerebro, que hace referencia a la conexión, tanto aferente como eferente, entre el cerebro y el sistema gastrointestinal mediante señales neuroendocrinas, nutrientes y señales inmunológicas<sup>45</sup>. Se ha demostrado la influencia de la microbiota en la funcionalidad del SNC, manifiesta tanto en condiciones fisiológicas como durante la enfermedad<sup>46</sup>, implicándose en el desarrollo cerebral<sup>47</sup>, en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal<sup>48,49</sup>, en la expresión de receptores de serotonina 5-HT<sub>1</sub> y en el recambio de neurotransmisores como la propia serotonina, la dopamina o la noradrenalina, o cambios en proteínas que regulan el desarrollo y la función de las sinapsis neuronales<sup>47</sup>. Con todo esto, se ha implicado a la microbiota en el desarrollo del control motor, de la ansiedad o de funciones cognitivas relacionadas con el desarrollo cerebral en las primeras etapas de la vida<sup>50,51</sup>.

## La microbiota y la respuesta inmune

La microbiota contribuye a diversas funciones inmunológicas. En la barrera intestinal previene la colonización y el crecimiento de microorganismos patógenos<sup>52,53</sup>, madura la barrera inmune, tanto estimulando la respuesta innata a través de los receptores *toll-like receptors* (TLR) y *NOD-like receptors* (NLR)<sup>54–56</sup> como la adaptativa, con rol importante en la secreción de mucinas, péptidos antimicrobianos, defensinas e IgA<sup>53</sup>. En cuanto al desarrollo de la respuesta

inmunológica sistémica, trabajando con ratones libres de gérmenes se ha observado que la microbiota interviene en la regulación y la maduración de las placas de Peyer, de nódulos linfáticos mesentéricos y de los centros germinales. También regula el número de células plasmáticas productoras de IgA, de células T $\gamma\delta$  intestinales y de linfocitos T CD4<sup>+</sup> en la lámina propia o intraepiteliales, e interviene en la expresión génica de TLR y del complejo mayor de histocompatibilidad<sup>53</sup>.

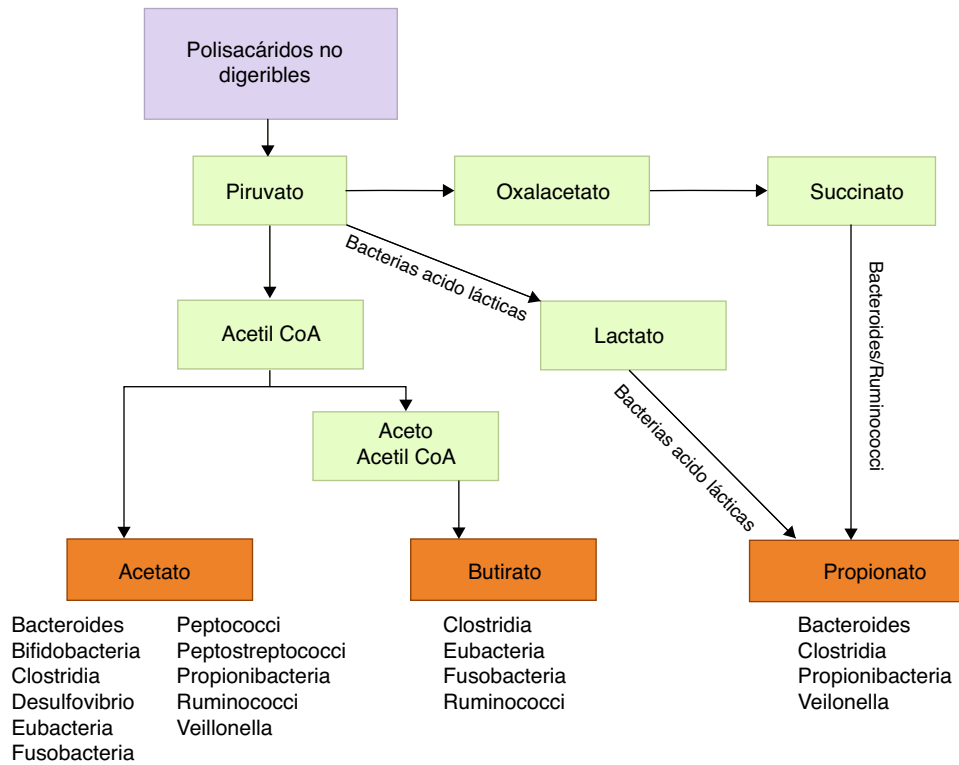
La microbiota también condiciona el desarrollo de las células T efectoras y la producción de citocinas, destacando la influencia sobre los linfocitos Th17 y Treg, implicados en la respuesta autoinmune y su regulación, y por tanto en enfermedades autoinmunes en general y en la EM en particular. Los ratones *germ free* (ratones criados para carecer de flora intestinal) presentan reducción en sus linfocitos Th1 y Th17, balanceando la respuesta inmune T hacia Th2, lo que se revierte al reconstituir en estos animales la flora intestinal normal<sup>57,58</sup>. Se ha propuesto que la microbiota está implicada en el paso de los linfocitos Th17 estacionarios a linfocitos T proautoinmunes, de modo que los microorganismos mutualistas inducen la producción de Th17 en estado estacionario, que en presencia de un microambiente proinflamatorio, promovido por determinadas citocinas como IL-12, IL-23, IL-1 $\beta$  o TGF- $\beta$ 3, pasarían a Th17 patológico, productor de IFN- $\gamma$ , contribuyendo a la progresión del ambiente inflamatorio intestinal<sup>59,60</sup>. Se ha demostrado que la implicación de una simple bacteria, la bacteria filamentosa segmentada (BFS), puede contribuir a esta actividad Th17 proautoinmune<sup>61</sup>.

En cuanto a los Treg, la microbiota es indispensable para su desarrollo y función<sup>62</sup>. Estos linfocitos regulan la inflamación que se genera frente a estímulos microbianos a través de la IL-10<sup>59</sup>. Numerosos agentes microbianos se han relacionado con la inducción de Treg<sup>63–65</sup>, destacando el papel de *Bacteroides fragilis* —y concretamente su polisacárido A (PSA)— con el desarrollo de linfocitos T reguladores Foxp3<sup>+</sup> productores de IL-10, y con la prevención y cura de colitis experimentales en modelos de animales, muestra de su papel clave en la regulación de la tolerancia inmunológica<sup>66,67</sup>.

Los ya mencionados ácidos grasos de cadena corta, especialmente el butirato, balancean al sistema inmunológico hacia un «estado antiinflamatorio» aumentando la producción de IL-10 e IL-4<sup>68</sup>, reduciendo la adherencia vascular de los leucocitos mediados por VCAM-1<sup>69</sup>, inhibiendo la función del IFN- $\gamma$ , y por tanto su capacidad proinflamatoria<sup>70</sup>, regulando los linfocitos Treg<sup>71–73</sup> y la función inflamatoria de los leucocitos<sup>74,75</sup>.

## Microbiota y enfermedades desmielinizantes

Además de la relación descrita de la microbiota en el desarrollo cerebral, están apareciendo evidencias que relacionan la flora intestinal con diversas enfermedades neurológicas, fundamentalmente dentro de espectro de las autoinmunes. Existe algún grado de evidencia del papel de la microbiota en trastornos del espectro autista<sup>76</sup>, el síndrome de Guillain-Barré<sup>77</sup> y trastornos psiquiátricos como depresión, ansiedad o esquizofrenia<sup>78</sup>. En cuanto a las enfermedades desmielinizantes, hay una amplia línea de



**Figura 1** Pasos finales de la formación, tras la fermentación colónica de polisacáridos, de acetato, propionato y butirato, los 3 ácidos grasos de cadena corta principales y los principales microorganismos responsables de su formación.

investigación en la relación de la microbiota intestinal con la neuromielitis óptica, y fundamentalmente con la encefalomiélitis autoinmune experimental (EAE), modelo animal de la EM, y una línea incipiente que está tratando de extrapolar los resultados de la EAE a la EM.

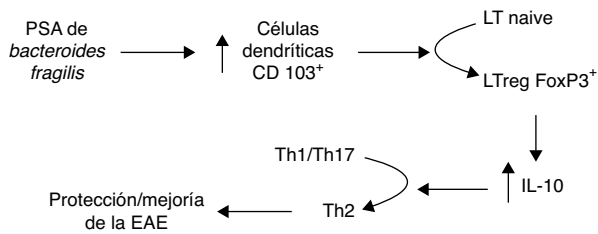
Los pacientes con neuromielitis óptica acuaporina positiva presentan una respuesta sérica de anticuerpos contra antígenos gastrointestinales mayor que los controles sanos, especialmente en mielitis extensa, lo que parece relacionado con el control de la microbiota sobre la inflamación autoinmune<sup>79</sup>. También se ha demostrado la existencia periférica de células T específicas para acuaporina 4, capaces de desarrollar respuestas Th17, que presentaban una reactividad cruzada con una secuencia homóloga en un epítipo presente en *Clostridium perfringens*, representante de la flora comensal, insinuando un mecanismo de mimetismo celular responsable de activar la mencionada respuesta Th17<sup>80</sup>.

### Microbiota y encefalomiélitis autoinmune experimental

Las primeras evidencias que comenzaron a relacionar a factores bacterianos intestinales con la tolerancia periférica y la prevención o tratamiento de la EAE se hicieron mediante «vacunación» con el factor antigénico de colonización I (CFA/I) fimbria de *Escherichia coli* enterotoxigénico, normalmente a través de inmunizaciones orales con cepas de *Salmonella typhimurium* atenuadas y modificadas para expresar el mencionado antígeno. Los ratones que recibían

dicha profilaxis sufrían una enfermedad leve, de la que se recuperaban. Histopatológicamente presentaban menos infiltrados en la sustancia gris y blanca de la médula espinal, junto con pérdida de expresión de células T secretoras de IFN- $\gamma$  y de un aumento de secreción de IL-4, IL-10, IL-13<sup>81</sup> y TGF- $\beta$ <sup>82</sup>. Se demostró que esta «vacuna» presentaba propiedades antiinflamatorias asociadas, implicando a los linfocitos TregFoxP3<sup>+</sup> en dicho mecanismo de protección<sup>83,84</sup>.

El siguiente paso fue implicar a la microbiota directamente en el desarrollo de la EAE. Surgieron estudios en que se relacionaba su alteración mediante tratamiento con antibióticos de amplio espectro con una mejoría en la EAE. Así, administrando una mezcla de kanamicina, colistina y vancomicina a ratones antes de la inducción de la enfermedad se suprimía su desarrollo, acompañado de una menor producción de citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-17, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ ) y una reducción en las células Th17 mesentéricas<sup>85</sup>. Posteriormente, Ochoa Repáraz et al.<sup>86</sup> repitieron la experiencia con ampicilina, vancomicina, neomicina y metronidazol por vía oral e intraperitoneal, más un grupo control no tratado. Mostraron que tan solo en el grupo tratado por vía oral se reducía la severidad de la EAE y se acumulaban linfocitos TregFoxP3<sup>+</sup> en nódulos linfáticos periféricos, cervicales, además de en los mesentéricos, sugiriendo una regulación de células Treg mas allá del intestino. Implicaban en este mecanismo a las células dendríticas CD103<sup>+</sup> y mostraban un aumento en los niveles de IL-13 y una disminución de IL-17. Además, cuando los animales eran recolonizados con bacterias comensales, el efecto protector se perdía. También demostraron que los ratones con EAE



**Figura 2** Mecanismo de profilaxis y tratamiento con PSA de la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE).

tratados con antibióticos modificaban sus células B, induciendo una subpoblación B CD5+ que le confería protección frente a la EAE, y que *in vitro*, estimuladas con lipopolisacárido, generaban IL-10<sup>87</sup>. La simple transferencia de estas células B CD5+ a ratones no tratados con antibióticos reducía notablemente la severidad de la EAE.

Otra línea abierta de investigación es a través del PSA de *Bacteroides fragilis*, conocido por modular el sistema inmunológico a través de la corrección en las desviaciones en la relación Th1/Th2<sup>57</sup>, y su papel en la enfermedad inflamatoria intestinal<sup>66</sup>. Por esto, el grupo de Ochoa Repáraz<sup>88</sup> testó este mismo antígeno PSA en la EAE. En primer lugar reconstituyeron la flora intestinal con *B. fragilis* salvajes, capaces de producir PSA, o con cepas deficientes en dicho polisacárido en ratones con la flora suprimida por antibióticos orales. Aquellos reconstituidos con las cepas productoras de PSA mantenían la resistencia a la EAE y tenían un mayor ratio de conversión en linfocitos TregFoxP3+ productores de IL-10. Posteriormente se testó la administración por vía oral de PSA purificado, demostrándose un efecto tanto profiláctico como terapéutico sobre la EAE que se perdía en ratones deficientes en IL-10. También observaron que los nódulos linfáticos cervicales presentaban un aumento en células dendríticas CD103+ y linfocitos TregFoxP3+, proponiendo el modelo mostrado en la **figura 2** como mecanismo por el que el PSA mejora la enfermedad en ratones<sup>89</sup>. Recientemente, en 2014 y 2015, este grupo ha presentado 2 trabajos estudiando el mecanismo que media la protección del PSA frente a la EAE, observando que los *toll-like receptor 2* (TLR2) median la expansión de linfocitos T CD4 CD39+, y que este CD39 confiere un fenotipo inmunomodulador a linfocitos T en global y a los TregsFoxP3+ en particular<sup>90,91</sup>.

También se han estudiado microorganismos responsables de generar la enfermedad, como la BFS, capaz de inducir una respuesta pro autoinmune Th17<sup>61</sup>. Lee et al.<sup>92</sup> trataron de inducir la EAE en ratones *germ free* y observaron que presentaban una forma de enfermedad atenuada, con niveles más bajos de IFN-γ y de IL-17<sup>92</sup> tanto intestinal como medular, con una respuesta inflamatoria Th1/Th17 reducida en el SNC y niveles elevados de células TregFoxP3+. Demostraron que la simple colonización con BFS generaba de nuevo la EAE, acompañada de un aumento de IL-17 en el intestino, y de linfocitos Th17 en el SNC, el colon y el intestino delgado, demostrando que esta única bacteria intestinal podía generar una inflamación a nivel neurológico y, consecuentemente, la enfermedad.

También trabajando con ratones *germ free*, capaces de desarrollar la EAE de forma espontánea, Berer et al.<sup>93</sup> demostraron que se requería la presencia del autoantígeno

diana, el MOG, y de microbiota para desarrollar la enfermedad. Demostraron que los ratones sin gérmenes presentaban un descenso de linfocitos Th17 en la pared intestinal, la lámina propia y las placas de Peyer, y un descenso en la producción de IFN-γ e IL-17 en el bazo. Observaron que la producción de anticuerpos contra MOG estaba disminuida en ratones sin microbiota y que rápidamente aumentaba si se recolonizaban.

Otro grupo de bacterias comensales habituales relacionadas con la regulación de la respuesta inmune y estudiadas en la EAE son las acidolácticas. Dentro de este grupo se encuentra *Pediococcus acidilactici*, que administrada por vía oral induce una respuesta mediada por IL-10 que disminuye la severidad de la EAE, tanto de modo terapéutico como profiláctico, a través de la inhibición de IL-17 e IFN-γ, y una disminución de los infiltrados celulares en el SNC. En este caso, los linfocitos responsables relacionados, en lugar de ser TCD4+FoxP3+ (con un aumento leve), fueron los linfocitos T reguladores tipo 1 (Treg1)<sup>94</sup>.

Más allá de las bacterias, se ha publicado en 2015 un trabajo con *Candida kefyri*, una levadura, y su impacto sobre la EAE y sobre la microbiota de los ratones<sup>95</sup>. La administración de la levadura producía una mejora clínica mediada por la inducción de células dendríticas CD103+ y células TregFoxP3+. Sabemos que, de hecho, estas células dendríticas estimulan a linfocitos Treg vía ácido retinoico y TGF-β<sup>96</sup>. El análisis de la microflora de los ratones tras la administración de *C. kefyri* mostró un aumento de *Lactobacillales* y *Prevotella* a costa de disminuir los *Bacteroides*, disminución que los autores consideraban responsable de la mejoría, mediada por el descenso en la producción de IL-6<sup>95</sup>.

Por último, se ha investigado el potencial del uso de probióticos en la EAE. Se ha trabajado con *Bifidobacterium animalis* durante la lactancia de roedores que posteriormente se inducían para la EAE, observándose una reducción de la duración de los síntomas clínicos, curiosamente solo en los ratones macho<sup>97</sup>. Usando una combinación de 3 cepas de *lactobacillus*, demostraron que la combinación, pero no cada una por separado, revertía la EAE en ratones, asociado a un aumento de linfocitos TregFoxP3+ y de IL-4, IL-10 y TGF-β1 en los nódulos linfáticos mesentéricos y el bazo<sup>98</sup>. Usando otras mezclas de probióticos (*lactobacillus*, *bifidobacterium* y *streptococcus*) se han obtenido resultados similares, y también asociando en el mecanismo a la IL-10 y al desarrollo de Treg, lo que, como ya hemos comentado, genera una menor polarización de los linfocitos T helper hacia Th1/Th17<sup>99</sup>.

A modo de resumen, hemos visto diversos estudios, recogidos en la **tabla 2**, que en conjunto proveen una fuerte evidencia de la modulación de la respuesta inmunológica en la EAE por parte de la microbiota, que influye en la génesis, la prevención y el tratamiento de la enfermedad en modelos animales<sup>100</sup>. En cuanto a los mecanismos inmunológicos implicados en esta modulación, giran fundamentalmente en torno a 3 pilares: la polarización de las células T helper de Th1-Th17 hacia Th2, la función de las células T reguladoras y la actividad de las células B<sup>101</sup>.

### Microbiota y esclerosis múltiple

A diferencia de los modelos experimentales en ratones, los estudios de la microbiota en la EM, es decir en humanos,

**Tabla 2** Resumen de los estudios de microbiota en la encefalomiелitis autoinmune experimental

Intervención	Resultado	Respuesta inmune	
Administración de CFA/I de <i>E. coli</i>	Mejoría clínica Mejoría histológica	Disminución de linfocitos T productores de IFN- $\gamma$ Aumento de secreción IL-4, IL-10, IL-13 y TGF- $\beta$	81-84
Tratamiento con antibióticos	Mejoría clínica	Disminución de IL-6, IL-13 IL-17, IFN- $\gamma$ y TNF- $\alpha$ Aumento de Treg y B CD5 <sup>+</sup> Disminución de Th17	85-86
Administración de <i>B. fragilis</i> /PSA oral	Mejoría clínica	Aumento de linfocitos TregFoxp3 <sup>+</sup> , CD103 <sup>+</sup> , CD 39 <sup>+</sup> Aumento de IL-10	87-90
Ratones libres se gérmenes	Mejoría clínica	Disminución de IFN- $\gamma$ , IL-17 <sup>a</sup> Disminución de Th1, Th17 Aumento de Treg	91-92
Colonización con la BFS	Empeoramiento clínico	Aumento de IL-17 Aumento de Th17	91
Administración de <i>P. acidilactici</i>	Mejoría clínica Mejoría histológica	Aumento de IL-10 Disminución de IL-17, IFN- $\gamma$ Aumento de Treg	93
Administración de <i>C. kefir</i>	Mejoría clínica	Aumento de CD103 <sup>+</sup> y Treg Alteración de la microbiota Descenso de IL-6	94
Administración de probióticos	Mejoría clínica	Aumento de Treg FoxP3 <sup>+</sup> Aumento de IL-4, IL-10 y TGF- $\beta$ 1	96-98

están en las primeras fases de investigación. La bibliografía procede fundamentalmente de comunicaciones a congresos<sup>102</sup>, evidencias indirectas y algún pequeño estudio publicado (tabla 3).

En primer lugar podemos citar un ensayo, diseñado para relacionar la producción de toxina épsilon de *Clostridium perfringens* tipo B, no comensal en humanos, con la EM, donde se detectó una mayor proporción de *C. perfringens*

**Tabla 3** Resumen de los estudios de microbiota en esclerosis múltiple

Estudio	Muestra	Resultados	
Casos control	30 pacientes EM 31 sujetos control	Mayor proporción de <i>C. perfringens</i> tipo A en sujetos sanos (50% vs 23%)	102
Casos control	53 pacientes con EM 44 sujetos control	Aumento en EM de <i>Methanobrevibacteriaceae</i> y disminución de <i>Butyricimonas</i> y <i>Lachnospiraceae</i> , aumentado en pacientes que recibían tratamiento	103, 105
Casos control	7 pacientes con EM 8 sujetos control	Diferencias en <i>Firmicutes</i> , <i>Bacteroidetes</i> y proteobacterias sin alcanzar significación estadística	104
Casos control pediátrico	20 pacientes con EM 16 sujetos control	Aumento en los casos en <i>Shigella</i> y <i>Escherichia</i> Disminución en <i>Eubacterium rectale</i> y <i>Corynebacterium</i>	106
In vitro		Inducción de linfocitos Treg CD39 <sup>+</sup> y de IL-10 por el PSA de <i>B. fragilis</i>	105
Casos control en mujeres	4 pacientes con EM 7 sujetos control	Disminución en <i>Faecalibacterium</i> en los pacientes con EM. Diferencias en los tratados con AG en <i>Bacteroidaceae</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Lactobacillaceae</i> , <i>Clostridium</i> y otros clostridiales	107

tipo A, este sí parte de la microbiota comensal, en los controles sanos (50%) que en los pacientes con EM (23%)<sup>103</sup>.

En la reunión de la Academia Americana de Neurología de 2014 se presentaron 2 trabajos en forma de póster que hacían referencia a microbiota en la EM. El grupo de Jhangi et al.<sup>104</sup> presentó un aumento en pacientes con EM respecto a controles sanos de *Methanobrevibacteriaceae* (*Archaea*) que se ha relacionado con procesos inflamatorios y una disminución de 2 organismos potencialmente antiinflamatorios, productores de butirato, *Butyricimonas* (perteneciente al phylum *Bacteroidetes*) y la familia *Lachnospiraceae* (del phylum *Firmicutes*), aumentado en pacientes que recibían tratamiento. En el segundo trabajo, encontraron diferencias en *Firmicutes*, *Bacteroidetes* y proteobacterias en pacientes con EM y controles, pero no alcanzaron significación estadística (trabajar con 7 enfermos y 8 controles)<sup>105</sup>.

Durante la reunión ACTRIMS-ECTRIMS de 2014 en Boston se presentaron diversos posters reunidos bajo la denominación «microbiome», que englobaba 10 presentaciones entre las que había trabajos de investigación básica, con animales y 4 realizados en humanos<sup>106</sup>. En el primero, en población pediátrica, compararon 20 casos con 16 controles, encontrando un enriquecimiento significativo en los casos en *Shigella* y *Escherichia*, bacterias asociadas a infecciones gastrointestinales, y un empobrecimiento en *Eubacterium rectale* y *Corynebacterium*<sup>107</sup>. Un segundo trabajo, del grupo de Jhangi, trataba de determinar si existían diferencias en la microbiota intestinal en EM, y si esta se asociaba a algún fenotipo celular inmune. A lo aportado en el poster de la Academia Americana de Neurología, añadían que la presencia de *Archaea* se asociaba un fenotipo activado de células presentadoras de antígeno y a la expresión de IFN- $\gamma$ .

El grupo de Ochoa Repáraz presentó un trabajo en que cultivaron células presentadoras de antígeno y linfocitos T en presencia de PSA, encontrando que el antígeno era capaz de inducir Treg CD39<sup>+</sup>HLA-DR-DR<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> e IL-10, y que estos linfocitos Treg inducidos por PSA eran más capaces de suprimir el TNF- $\alpha$  que los controles. Por último, se presentó el grupo *MS Microbiome Consortium* (MSMC), que nace con el objetivo de trabajar de modo multicéntrico en la evaluación del efecto de la disbiosis en la EM.

Ya en 2015 se ha publicado un pequeño subestudio realizado con mujeres enroladas en un ensayo para demostrar la utilidad de la suplementación con vitamina D<sub>3</sub> en el tratamiento de la EM. Reclutaron 15 sujetos (8 sanos como control y 7 con EM), de los cuales 2 no llevaban tratamiento y 5 estaban tratados con acetato de glatiramero (AG) (3 de los cuales entregaron mal la muestra). Tomaron muestras de heces antes y tras la suplementación con vitamina D. El estudio, muy limitado por el tamaño muestral, puso de manifiesto diferencias entre algunos géneros bacterianos entre los pacientes con EM y los sujetos control. Destaca la familia *Faecalibacterium*, considerada antiinflamatoria y relacionada con la enfermedad inflamatoria intestinal, que era menos abundante en los pacientes con EM y que aumentó su presencia en pacientes suplementados con vitamina D que no estaban en tratamiento con AG. Comparando los pacientes tratados con AG frente a los no tratados, también se encontraron diferentes comunidades bacterianas intestinales en *Bacteroidaceae*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Lactobacillaceae*, *Clostridium* y otros

clostridiales, lo cual puede estar relacionado con la modulación del sistema inmunológico por el fármaco<sup>108</sup>.

## Conclusiones

En los últimos años están apareciendo numerosas publicaciones que implican a la microbiota intestinal en diversas funciones humanas, entre las que destaca la regulación inmunológica. Esto ha derivado en una intensa investigación del papel de estos microorganismos en diversos estados de salud y enfermedad, especialmente en las enfermedades autoinmunes.

En el campo de la investigación en EM existe a día de hoy una sólida evidencia científica del papel de la microbiota en la génesis, la prevención y el tratamiento de la EAE, modelo animal más aceptado de la enfermedad. El paso necesario de extrapolar estos resultados a la EM no ha hecho más que empezar, con la publicación de algunos estudios casos control.

Nos encontramos, por tanto, ante el inicio de un prometedor campo de investigación en la EM en que se habrán de identificar poblaciones bacterianas asociadas a la EM, definir su papel en la patogenia y las posibilidades terapéuticas que esto nos ofrezca.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Mendibe MM, Boyero S, Rodrigo RM, Zarranz JJ. Esclerosis múltiple y encefalitis autoinmunes. Leucodistrofias y otras enfermedades desmielinizantes. En: Zarranz JJ, editor. Neurología. 5.ª ed. Madrid: Elsevier España; 2013. p. 451–75.
- Atlas of MS Database — Number of people with MS in Western Europe 2013 [Internet] [consultado 4 Nov 2014]. Disponible en: <http://www.atlasofms.org/query.aspx>.
- Sawcer S, Franklin RJM, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol*. 2014;13:700–9.
- Perry M, Swain S, Kemmis-Betty S, Cooper P, Guideline Development Group. Multiple sclerosis: Summary of NICE guidance. *BMJ*. 2014;349:g5701.
- Río J, Montalbán X. Descripción actual de la esclerosis múltiple. *Med Clínica*. 2014;143:3–6.
- Kingwell E, van der Kop M, Zhao Y, Shirani A, Zhu F, Oger J, et al. Relative mortality and survival in multiple sclerosis: Findings from British Columbia, Canada. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:61–6.
- Nicholas R, Rashid W. Multiple sclerosis. *Am Fam Physician*. 2013;87:712–4.
- Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: Risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol*. 2010;9:727–39.
- Huynh JL, Casaccia P. Epigenetic mechanisms in multiple sclerosis: Implications for pathogenesis and treatment. *Lancet Neurol*. 2013;12:195–206.
- Blasco-Quílez MR, Sánchez-López AJ, Bermejo-Velasco PE, García-Merino A. Esclerosis múltiple. Factores etiológicos, modelos experimentales, mecanismos patogénicos e inmunopatología. *Medicina*. 2011;10:5069–78.

11. Ascherio A, Munger KL, Lünemann JD. The initiation and prevention of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2012;8:602–12.
12. Fernandez O, Alvarez-Cermeno JC, Arnal-Garcia C, Arroyo-Gonzalez R, Brieva L, Calles-Hernandez MC, et al. Revisión de las novedades presentadas en el XXIX Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) (I). *Rev Neurol*. 2014;59:269–80.
13. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Handunnetthi L, Giovannoni G, Ramagopalan SV. An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis. *PLoS One*. 2010;5:e12496.
14. Thacker EL, Mirzaei F, Ascherio A. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: A meta-analysis. *Ann Neurol*. 2006;59:499–503.
15. Almohmeed YH, Avenell A, Aucott L, Vickers MA. Systematic review and meta-analysis of the sero-epidemiological association between Epstein Barr virus and multiple sclerosis. *PLoS One*. 2013;8:e61110.
16. Arruti M, Castillo-Trivino T, Egues N, Olascoaga J. Tabaco y esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2015;60:169–78.
17. Hawkes CH. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: A meta-analysis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2007;13:610–5.
18. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Smoking and multiple sclerosis: An updated meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6:e16149.
19. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2010;9:599–612.
20. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006;296:2832–8.
21. Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, Simon KC, Polman CH, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol*. 2014;71:306–14.
22. Farez MF, Fiol MP, Gaitán MI, Quintana FJ, Correale J. Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;86:26–31.
23. Kleiweietfeld M, Manzel A, Titze J, Kvakán H, Yosef N, Linker RA, et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature*. 2013;496:518–22.
24. Matarese G, Carrieri PB, la Cava A, Perna F, Sanna V, de Rosa V, et al. Leptin increase in multiple sclerosis associates with reduced number of CD4(+)CD25+ regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:5150–5.
25. Fragoso YD. Modifiable environmental factors in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014;72:889–94.
26. Hedström AK, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Alcohol as a modifiable lifestyle factor affecting multiple sclerosis risk. *JAMA Neurol*. 2014;71:300–5.
27. Correale J. Helminth/Parasite treatment of multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2014;16:296.
28. Fabis Pedrini MJ, Seewann A, Bennett KA, Wood AJT, James I, Burton J, et al. *Helicobacter pylori* infection as a protective factor against multiple sclerosis risk in females. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:603–7.
29. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*. 2006;124:837–48.
30. Dave M, Higgins PD, Middha S, Rioux KP. The human gut microbiome: Current knowledge, challenges, and future directions. *Transl Res J Lab Clin Med*. 2012;160:246–57.
31. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*. 2009;136:65–80.
32. Hollister EB, Gao C, Versalovic J. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology*. 2014;146:1449–58.
33. Caporaso JG, Lauber CL, Costello EK, Berg-Lyons D, Gonzalez A, Stombaugh J, et al. Moving pictures of the human microbiome. *Genome Biol*. 2011;12:R50.
34. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012;488:178–84.
35. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al., MetaHIT Consortium. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500:541–6.
36. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature*. 2007;449:811–8.
37. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005;307:1915–20.
38. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep*. 2006;7:688–93.
39. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006;312:1355–9.
40. Evans JM, Morris LS, Marchesi JR. The gut microbiome: The role of a virtual organ in the endocrinology of the host. *J Endocrinol*. 2013;218:R37–47.
41. Ramakrishna BS. Role of the gut microbiota in human nutrition and metabolism. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(Suppl 4):9–17.
42. Haider HJ, Turnbaugh PJ. Developing a metagenomic view of xenobiotic metabolism. *Pharmacol Res*. 2013;69:21–31.
43. Kang MJ, Kim HG, Kim JS, Oh DG, Um YJ, Seo CS, et al. The effect of gut microbiota on drug metabolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013;9:1295–308.
44. Sears CL, Garrett WS. Microbes, microbiota, and colon cancer. *Cell Host Microbe*. 2014;15:317–28.
45. Romijn JA, Corssmit EP, Havekes LM, Pijl H. Gut-brain axis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11:518–21.
46. Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav Immun*. 2014;38:1–12.
47. Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10:735–42.
48. Bravo JA, Julio-Pieper M, Forsythe P, Kunze W, Dinan TG, Bienenstock J, et al. Communication between gastrointestinal bacteria and the nervous system. *Curr Opin Pharmacol*. 2012;12:667–72.
49. Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*. 2011;141:599–609, e1-3.
50. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, Qian Y, Björkholm B, Samuelsson A, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:3047–52.
51. Montiel-Castro AJ, González-Cervantes RM, Bravo-Ruiseco G, Pacheco-López G. The microbiota-gut-brain axis: Neurobehavioral correlates, health and sociality. *Front Integr Neurosci*. 2013;7:70.
52. Stecher B, Chaffron S, Käppeli R, Hapfelmeier S, Friedrich S, Weber TC, et al. Like will to like: Abundances of closely related species can predict susceptibility to intestinal colonization by pathogenic and commensal bacteria. *PLoS Pathog*. 2010;6:e1000711.
53. Berer K, Krishnamoorthy G. Commensal gut flora and brain autoimmunity: A love or hate affair? *Acta Neuropathol (Berl)*. 2012;123:639–51.
54. Clarke TB, Davis KM, Lysenko ES, Zhou AY, Yu Y, Weiser JN. Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1 enhances systemic innate immunity. *Nat Med*. 2010;16:228–31.



55. Hall JA, Bouladoux N, Sun CM, Wohlfert EA, Blank RB, Zhu Q, et al. Commensal DNA limits regulatory T cell conversion and is a natural adjuvant of intestinal immune responses. *Immunity*. 2008;29:637–49.
56. Ismail AS, Hooper LV. Epithelial cells and their neighbors. IV. Bacterial contributions to intestinal epithelial barrier integrity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005;289:G779–84.
57. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell*. 2005;122:107–18.
58. Chung H, Pamp SJ, Hill JA, Surana NK, Edelman SM, Troy EB, et al. Gut immune maturation depends on colonization with a host-specific microbiota. *Cell*. 2012;149:1578–93.
59. Kamada N, Núñez G. Role of the gut microbiota in the development and function of lymphoid cells. *J Immunol*. 2013;190:1389–95.
60. Chewing JH, Weaver CT. Development and survival of Th17 cells within the intestines: The influence of microbiome- and diet-derived signals. *J Immunol*. 2014;193:4769–77.
61. 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;139:485–98.
62. Kamada N, Núñez G. Regulation of the immune system by the resident intestinal bacteria. *Gastroenterology*. 2014;146:1477–88.
63. Geuking MB, Cahenzli J, Lawson MAE, Ng DCK, Slack E, Hapfelmeier S, et al. Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory T cell responses. *Immunity*. 2011;34:794–806.
64. 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.
65. Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, Suda W, Nagano Y, Nishikawa H, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of *Clostridia* strains from the human microbiota. *Nature*. 2013;500:232–6.
66. Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature*. 2008;453:620–5.
67. Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:12204–9.
68. Säemann MD, Böhmig GA, Osterreicher CH, Burtscher H, Parolini O, Diakos C, et al. Anti-inflammatory effects of sodium butyrate on human monocytes: Potent inhibition of IL-12 and up-regulation of IL-10 production. *FASEB J*. 2000;14:2380–2.
69. Menzel T, Lührs H, Zirikli S, Schaubert J, Kudlich T, Gerke T, et al. Butyrate inhibits leukocyte adhesion to endothelial cells via modulation of VCAM-1. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:122–8.
70. Klampfer L, Huang J, Sasazuki T, Shirasawa S, Augenlicht L. Inhibition of interferon gamma signaling by the short chain fatty acid butyrate. *Mol Cancer Res*. 2003;1:855–62.
71. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*. 2013;504:446–50.
72. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*. 2013;341:569–73.
73. Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veeken J, deRoos P, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*. 2013;504:451–5.
74. Vinolo MAR, Rodrigues HG, Nachbar RT, Curi R. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients*. 2011;3:858–76.
75. Le Poul E, Loison C, Struyf S, Springael J-Y, Lannoy V, Decobecq M-E, et al. Functional characterization of human receptors for short chain fatty acids and their role in polymorphonuclear cell activation. *J Biol Chem*. 2003;278:25481–9.
76. Mulle JG, Sharp WG, Cubells JF. The gut microbiome: A new frontier in autism research. *Curr Psychiatry Rep*. 2013;15:337.
77. Ochoa-Repáraz J, Mielcarz DW, Begum-Haque S, Kasper LH. Gut, bugs, and brain: Role of commensal bacteria in the control of central nervous system disease. *Ann Neurol*. 2011;69:240–7.
78. Fond G, Boukouaci W, Chevalier G, Regnault A, Eberl G, Hamdani N, et al. The 'psychomicrobiotic': Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review. *Pathol Biol (Paris)*. 2014;63:35–42.
79. Banati M, Csecsei P, Koszegi E, Nielsen HH, Suto G, Bors L, et al. Antibody response against gastrointestinal antigens in demyelinating diseases of the central nervous system. *Eur J Neurol*. 2013;20:1492–5.
80. Varrin-Doyer M, Spencer CM, Schulze-Topphoff U, Nelson PA, Stroud RM, Cree BAC, et al. Aquaporin 4-specific T cells in neuromyelitis optica exhibit a Th17 bias and recognize *Clostridium* ABC transporter. *Ann Neurol*. 2012;72:53–64.
81. Jun S, Gilmore W, Callis G, Rynda A, Haddad A, Pascual DW. A live diarrheal vaccine imprints a Th2 cell bias and acts as an anti-inflammatory vaccine. *J Immunol*. 2005;175:6733–40.
82. Jun S, Ochoa-Repáraz J, Zlotkowska D, Hoyt T, Pascual DW. Bystander-mediated stimulation of proteolipid protein-specific regulatory T (Treg) cells confers protection against experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) via TGF- $\beta$ . *J Neuroimmunol*. 2012;245:39–47.
83. Ochoa-Repáraz J, Riccardi C, Rynda A, Jun S, Callis G, Pascual DW. Regulatory T cell vaccination without autoantigen protects against experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*. 2007;178:1791–9.
84. Ochoa-Repáraz J, Rynda A, Ascón MA, Yang X, Kochetkova I, Riccardi C, et al. IL-13 production by regulatory T cells protects against experimental autoimmune encephalomyelitis independently of autoantigen. *J Immunol*. 2008;181:954–68.
85. Yokote H, Miyake S, Croxford JL, Oki S, Mizusawa H, Yamamura T. NKT cell-dependent amelioration of a mouse model of multiple sclerosis by altering gut flora. *Am J Pathol*. 2008;173:1714–23.
86. Ochoa-Repáraz J, Mielcarz DW, Ditrio LE, Burroughs AR, Foureau DM, Haque-Begum S, et al. Role of gut commensal microflora in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*. 2009;183:6041–50.
87. Ochoa-Repáraz J, Mielcarz DW, Haque-Begum S, Kasper LH. Induction of a regulatory B cell population in experimental allergic encephalomyelitis by alteration of the gut commensal microflora. *Gut Microbes*. 2010;1:103–8.
88. Ochoa-Repáraz J, Mielcarz DW, Ditrio LE, Burroughs AR, Begum-Haque S, Dasgupta S, et al. Central nervous system demyelinating disease protection by the human commensal *Bacteroides fragilis* depends on polysaccharide A expression. *J Immunol*. 2010;185:4101–8.
89. Ochoa-Repáraz J, Mielcarz DW, Wang Y, Begum-Haque S, Dasgupta S, Kasper DL, et al. A polysaccharide from the human commensal *Bacteroides fragilis* protects against CNS demyelinating disease. *Mucosal Immunol*. 2010;3:487–95.
90. Wang Y, Begum-Haque S, Telesford KM, Ochoa-Repáraz J, Christy M, Kasper EJ, et al. A commensal bacterial product elicits and modulates migratory capacity of CD39(+) CD4T regulatory subsets in the suppression of neuroinflammation. *Gut Microbes*. 2014;5:552–61.
91. Wang Y, Telesford KM, Ochoa-Repáraz J, Haque-Begum S, Christy M, Kasper EJ, et al. An intestinal commensal symbiosis factor controls neuroinflammation via TLR2-mediated CD39 signalling. *Nat Commun*. 2014;5:4432.

92. Lee YK, Menezes JS, Umesaki Y, Mazmanian SK. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(Suppl 1):4615–22.
93. Berer K, Mues M, Koutrolos M, Rasbi ZA, Boziki M, Johner C, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature*. 2011;479:538–41.
94. Takata K, Kinoshita M, Okuno T, Moriya M, Kohda T, Honorat JA, et al. The lactic acid bacterium *Pediococcus acidilactici* suppresses autoimmune encephalomyelitis by inducing IL-10-producing regulatory T cells. *PLoS One*. 2011;6:e27644.
95. Takata K, Tomita T, Okuno T, Kinoshita M, Koda T, Honorat JA, et al. Dietary yeasts reduce inflammation in central nerve system via microflora. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015;2:56–66.
96. Coombes JL, Siddiqui KRR, Arancibia-Cárcamo CV, Hall J, Sun C-M, Belkaid Y, et al. A functionally specialized population of mucosal CD103+ DCs induces Foxp3+ regulatory T cells via a TGF-beta and retinoic acid-dependent mechanism. *J Exp Med*. 2007;204:1757–64.
97. Ezendam J, de Klerk A, Gremmer ER, van Loveren H. Effects of *Bifidobacterium animalis* administered during lactation on allergic and autoimmune responses in rodents. *Clin Exp Immunol*. 2008;154:424–31.
98. Lavasani S, Dzhambazov B, Nouri M, Fåk F, Buske S, Molin G, et al. A novel probiotic mixture exerts a therapeutic effect on experimental autoimmune encephalomyelitis mediated by IL-10 producing regulatory T cells. *PLoS One*. 2010;5:e9009.
99. Kwon H-K, Kim G-C, Kim Y, Hwang W, Jash A, Sahoo A, et al. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by probiotic mixture is mediated by a shift in T helper cell immune response. *Clin Immunol*. 2013;146:217–27.
100. Mielcarz DW, Kasper LH. The gut microbiome in multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2015;17:344.
101. Telesford K, Ochoa-Repáraz J, Kasper LH. Gut commensalism, cytokines, and central nervous system demyelination. *J Interferon Cytokine Res*. 2014;34:605–14.
102. Bhargava P, Mowry EM. Gut microbiome and multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14:492.
103. Rumah KR, Linden J, Fischetti VA, Vartanian T. Isolation of *Clostridium perfringens* type B in an individual at first clinical presentation of multiple sclerosis provides clues for environmental triggers of the disease. *PLoS One*. 2013;8:e76359.
104. Jhangi S, Gandhi R, Glanz B, Cook S, Nejad P, Ward D, et al. Increased *Archaea* species and changes with therapy in gut microbiome of multiple sclerosis subjects (S24.001). *Neurology*. 2014;82(10 Suppl). S24.001.
105. Mowry E, Waubant E, Chehoud C, DeSantis T, Kuczynski J, Warrington J. Gut bacterial populations in multiple sclerosis and in health (P05.106). *Neurology*. 2012;78(Meeting Abstracts 1). P05.106.
106. ACTRIMS-ECTRIMS MS Boston 2014: Poster Sessions 2. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2014;20(1 Suppl):285–496.
107. Tremlett H, Fadrosch D, Lynch S, Hart J, Graves J, Lulu S, et al. Gut microbiome in early pediatric multiple sclerosis: A case-control study (P4.027). *Neurology*. 2015;84(14 Suppl). P4.027.
108. Cantarel BL, Waubant E, Chehoud C, Kuczynski J, DeSantis TZ, Warrington J, et al. Gut microbiota in multiple sclerosis: Possible influence of immunomodulators. *J Investig Med*. 2015;63:729–34.