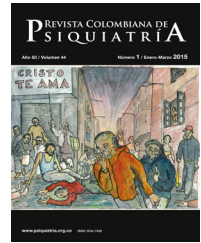




REVISTA COLOMBIANA DE PSIQUIATRÍA

www.elsevier.es/rcp



Artículo de revisión

Psiconeuroinmunoendocrinología de la Respuesta al Estrés, el Ciclo Circadiano y la Microbiota en la Artritis Reumatoide



Julieta Henao-Pérez^{a,b,*}, Diana Carolina López-Medina^a, Marcela Henao-Pérez^{a,b}, Vivian Camila Castro-Rodríguez^a y Mauricio Castrillón-Aristizábal^a

^a Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín, Colombia

^b Asociación Colombiana de Psiconeuroinmunoendocrinología, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de mayo de 2021

Aceptado el 18 de octubre de 2021

On-line el 5 de diciembre de 2021

Palabras clave:

Psiconeuroinmunología

Artritis reumatoide

Estrés

Microbiota

Ciclo circadiano

R E S U M E N

Introducción y objetivos: La psiconeuroinmunoendocrinología es una ciencia que documenta desde el plano fisiológico la comunicación bidireccional entre la mente y los sistemas nervioso, inmunitario y endocrino y centra su estudio en el efecto del estrés en estos sistemas. Diversas investigaciones han demostrado que el estrés y ciertas emociones como ira, ansiedad y depresión afectan a los resultados clínicos de condiciones tales como enfermedades cardiovasculares y autoinmunitarias, cáncer e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. El presente trabajo se enfoca en la artritis reumatoide como enfermedad autoinmunitaria paradigmática, y documenta las alteraciones que se presentan desde la visión de la psiconeuroinmunoendocrinología y los efectos del estrés en la actividad de la enfermedad. **Métodos:** Se revisó literatura indexada hasta la fecha que expusiera el efecto del estrés en la génesis o la evolución de la artritis reumatoide.

Resultados: En el sistema de respuesta al estrés, los pacientes con artritis reumatoide presentan disfunción del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, predominio del sistema simpático, aumento de interleucinas proinflamatorias, disbiosis marcada y efectos inmunomoduladores duales de la melatonina.

Conclusiones: En una época en que la medicina se encuentra dividida en múltiples subespecialidades, es importante retomar el concepto de la salud como un estado complejo, sustentado por un equilibrio dinámico entre factores biopsicosociales, de interacción mente-cuerpo-medio ambiente en los procesos patológicos. Por ello el enfoque psiconeuroinmunoendocrinológico del individuo y su enfermedad es un desafío importante para el tratamiento de los pacientes con enfermedades autoinmunitarias.

© 2021 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: julieta.henaop@campusucc.edu.co (J. Henao-Pérez).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2021.10.003>

0034-7450/© 2021 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Psychoneuroimmunoendocrinology of the Stress Response, Circadian Rhythm and Microbiota in Rheumatoid Arthritis

A B S T R A C T

Keywords:

Psychoneuroimmunoendocrinology
Rheumatoid arthritis
Stress
Microbiota
Circadian rhythm

Introduction and objectives: Psychoneuroimmunoendocrinology is a field of science that documents bidirectional communication originating on a physiological level between the mind and the nervous, immune and endocrine systems, and centres on the effects of stress on these systems. Various studies have shown that stress and certain emotions such as anger, anxiety and depression affect clinical outcomes in conditions such as cardiovascular diseases, autoimmune diseases, cancer and human immunodeficiency virus infection. This paper focuses on rheumatoid arthritis as a paradigmatic autoimmune disease and documents the changes that occur from a psychoneuroimmunoendocrinology perspective and the effects of stress on the activity of the disease.

Methods: Literature indexed to date describing the effects of stress on the onset or course of rheumatoid arthritis was reviewed.

Results: In the stress response system, patients with rheumatoid arthritis present dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, predominance of the sympathetic nervous system, increased pro-inflammatory interleukins, marked dysbiosis and dual immunomodulatory effects of melatonin.

Conclusions: In an era in which medicine is divided into multiple subspecialisations, it is important to return to the concept of health as a complex state based on a dynamic balance among biopsychosocial factors of mind/body/environment interaction in disease processes. For this reason, a psychoneuroimmunoendocrinological approach to individuals and their illnesses constitutes an important challenge in the treatment of patients with autoimmune diseases.

© 2021 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El modelo biomédico tradicionalmente ha abordado el proceso salud-enfermedad de manera fragmentada, lo cual se refleja en considerar los sistemas nervioso (SN), inmunitario (SI), endocrino (SE) y psíquico como entes independientes sin conexiones entre sí; sin embargo, desde la década de los setenta, estudios científicos comenzaron a evidenciar la relación existente entre dichos sistemas, lo que dio lugar al desarrollo de la psiconeuroimmunoendocrinología (PNIE), como un nuevo campo de la ciencia que documenta desde el plano fisiológico el efecto bidireccional entre la mente, el SN, el SI y el SE¹. En la literatura esta disciplina se conoce como psiconeuroinmunología (PNI), término acuñado por el psiquiatra Robert Ader y el inmunólogo Nicholas Cohen².

Se ha demostrado en estudios que el estrés y ciertas emociones como ira, ansiedad y depresión afectan a los resultados clínicos (incluida la muerte)³ de condiciones como enfermedades cardiovasculares⁴ y autoinmunitarias^{5,6}, cáncer⁷ e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana⁸. A través del efecto que genera el estrés en el SN, el SI y el SE, se ha evidenciado que existe un circuito de retroalimentación entre dichos sistemas mediado por diferentes tipos de señalización molecular que conforman distintos lenguajes bioquímicos. Así, se tiene un idioma neuropsíquico, dado por neurotransmisores y neuromediadores, otro inmunitario, dado por citocinas e inmunomediadores, y otro endocrino, dado por hormonas y péptidos⁹. El desequilibrio en la

comunicación de alguno de estos sistemas produce enfermedades que afectan al individuo física y psicológicamente. Cualquier enfermedad se expresa primordialmente en un sistema, pero conlleva alteraciones en todo el circuito. Hay evidencia del impacto del estrés en la susceptibilidad y la evolución de enfermedades agudas y crónicas cuando produce trastornos en la inmunorregulación¹⁰. Esto ha dado lugar al estudio de factores emocionales que influyen en el inicio y el curso de enfermedades autoinmunitarias como la artritis reumatoide (AR), el lupus eritematoso sistémico (LES), la tiroiditis y la esclerosis múltiple (EM)^{11,12}.

La AR es una enfermedad reumática crónica de etiología desconocida en cuya patogénesis hay varios factores de riesgo involucrados, entre ellos factores genéticos, hormonales, ambientales e infecciosos y estrés. Actualmente se reconoce al estrés como un importante factor de riesgo de la aparición y, aún más, la modulación de la actividad de la enfermedad¹³.

Esta revisión se centra en la AR y documenta las alteraciones que se presentan desde la PNIE y los efectos del estrés en la actividad de la enfermedad.

Métodos

Estudio cuantitativo de fuente secundaria y revisión de tema en 3 fases¹⁴.

Fase 1: en la definición del problema se establecen los tópicos de interés partiendo de la interrelación de los sistemas

neurológico, endocrino e inmunitario ante el estrés, para profundizar en los avances científicos de estos sistemas en la AR.

Fase 2: búsqueda bibliográfica semiestructurada y abierta mediante las siguientes palabras clave: psiconeuroinmunología, estrés, microbiota, ciclo circadiano y cada una de ellas conectada con AR de manera condicionada. Las bases de datos utilizadas fueron PubMed, Biblioteca Virtual de Salud, Google Scholar, Ovid y Proquest. Dos investigadores seleccionaron los estudios básicos-clínicos de los temas de interés, sin restricción de idioma o fecha de publicación, y 2 expertos en el tema los validaron. Se eliminaron los artículos duplicados.

Fase 3: el producto fue sometido a 3 evaluaciones de contenido para garantizar la comprensión profunda y reflexiva de las interacciones de interés con la AR (tabla 1 del material adicional).

Interacciones psiconeuroinmunoendocrinas y estrés

El estrés es un estado de desarmonía o amenaza a la homeostasis, provocado por cualquier estímulo fisiológico, ambiental, psicológico o emocional¹⁵. El estrés comienza con un estímulo (estresor) que causa una reacción en el cerebro (percepción del estrés), que a su vez activa sistemas fisiológicos en el cuerpo (respuesta al estrés). El sistema de respuesta al estrés resulta en la liberación de neurohormonas, las cuales envían un mensaje eferente desde el cerebro a la periferia¹³.

El cerebro interpreta experiencias como amenazantes o no y a su vez determina la respuesta fisiológica y conductual a dichas situaciones.

El sistema nervioso central (SNC) se comunica con el SI a través de fibras simpáticas del sistema nervioso autónomo (SNA) que inervan los órganos linfoides primarios y secundarios¹⁶. Estas fibras nerviosas liberan sustancias (endorfinas, sustancia P, péptido intestinal vasoactivo) que influyen en la respuesta inmunitaria mediante su unión a receptores en los leucocitos¹⁷. También, los ejes hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA), simpático-adreno-medular (SAM) e hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG) secretan hormonas que se unen a receptores específicos en los leucocitos y modulan su distribución y su función^{18,19} (fig. 1).

La principal función del SI es la discriminación entre lo propio y lo extraño; para ello cuenta con capacidad de memoria y aprendizaje similar a la del SNC; además, durante el desarrollo ambos sistemas se regulan por apoptosis²⁰. Las citocinas no solo se producen en el SI; se ha demostrado en estudios en modelos animales²¹ y humanos²² la síntesis en el cerebro, como las interleucinas (IL) 1 y 6, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α)^{23,24} por la microglía, los astrocitos, las neuronas y las células vasculares, que pueden sintetizarlas y producirlas, expresar receptores y amplificar su señal^{25,26}.

Las citocinas tienen una función fisiológica en la regulación de la actividad del eje HHA²⁷, pues tienen receptores en las estructuras que lo conforman²⁸⁻³⁰. Citocinas como IL-1, IL-2, IL-6 y TNF α afectan a la liberación de hormonas de la adenohipófisis por acción sobre el hipotálamo y/o la hipófisis; el efecto predominante de estas citocinas es estimular el eje HHA y aumentar las concentraciones de corticotropina (ACTH)

en plasma debido a la estimulación de la secreción del factor liberador de corticotropina (CRF)^{31,32}.

En la circulación sistémica la ACTH actúa sobre la zona fascicular de la corteza suprarrenal, la cual sintetiza y secreta glucocorticoides. Estos glucocorticoides ejercen una retroalimentación negativa, pues inhiben la síntesis y secreción de CRF desde el hipotálamo y ACTH en la hipófisis. Así, después de un estímulo que provoca la liberación de CRF y ACTH, la producción de glucocorticoides terminará esta liberación, lo que asegura que se mantenga la homeostasis³³.

El estrés psicosocial o biológico, la disfunción del eje HHA y las anomalías en la actividad inmunomoduladora de numerosos mediadores neuroendocrinos pueden contribuir al inicio, la progresión y la gravedad de enfermedades reumáticas autoinmunitarias, particularmente AR y LES^{5,6,34}.

Sistema de respuesta al estrés en AR

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica y progresiva, caracterizada por sinovitis persistente, inflamación sistémica y presencia de autoanticuerpos (particularmente anticuerpos del tipo factor reumatoide y anticuerpos contra los péptidos citrulinados), que lleva a daño articular, discapacidad física, disminución de la calidad de vida, enfermedades cardiovasculares y otras comorbilidades. Esta enfermedad causa una carga significativa en costos médicos, económicos y sociales³⁵. La AR es frecuente en pacientes de 40 a 70 años y principalmente mujeres. Afecta aproximadamente a un 0,5-1% de los adultos de los países industrializados^{35,36} y a un 0,1-0,5% en los países en desarrollo^{37,38}.

Varios factores de riesgo están involucrados en la patogénesis de la AR: factores genéticos, infecciones crónicas, hormonas sexuales, factores ambientales como el tabaquismo y el estrés³⁹.

Se ha descrito que la exposición a estresores físicos y psicológicos se relaciona con un incremento en la utilización de servicios de salud, inicio de enfermedades específicas, resultados adversos para la salud y muerte prematura⁴⁰. En la AR, se ha observado en clínica e investigación que el estrés y los eventos importantes en la vida del paciente influyen en la actividad de la enfermedad^{41,42}.

Varios factores son de relevancia para el efecto del estrés en la enfermedad reumática: a) duración del estrés; b) intensidad del estrés; c) integridad del sistema de respuesta al estrés de los pacientes con enfermedad reumática (HHA y sistema nervioso simpático [SNS]); d) capacidad de la persona para afrontar el estrés, y e) tipo de estrés (eustrés, disestrés)^{13,43}.

La exposición prolongada a altas concentraciones de citocinas como IL-1 β , TNF α e IL-6 en la AR afecta a las respuestas fisiológicas al estrés como las conductas de afrontamiento efectivas⁴⁴, y resulta en depresión⁴⁵, lo que conduce a un mal pronóstico a largo plazo⁴⁶⁻⁴⁸.

Estudios realizados en humanos y modelos animales respaldan la teoría de que en la AR el SI, el eje HHA, el SNA y los mecanismos inhibitorios de la inflamación en respuesta al estrés están alterados⁴⁹. En un estudio realizado en ratas Lewis (LEW/N), que tienen predisposición a sufrir procesos inflamatorios debido a un defecto genético en la síntesis de CRH, se observó el desarrollo de AR aguda tras la inyección intraperitoneal de peptidoglucanos y polisacáridos derivados de la

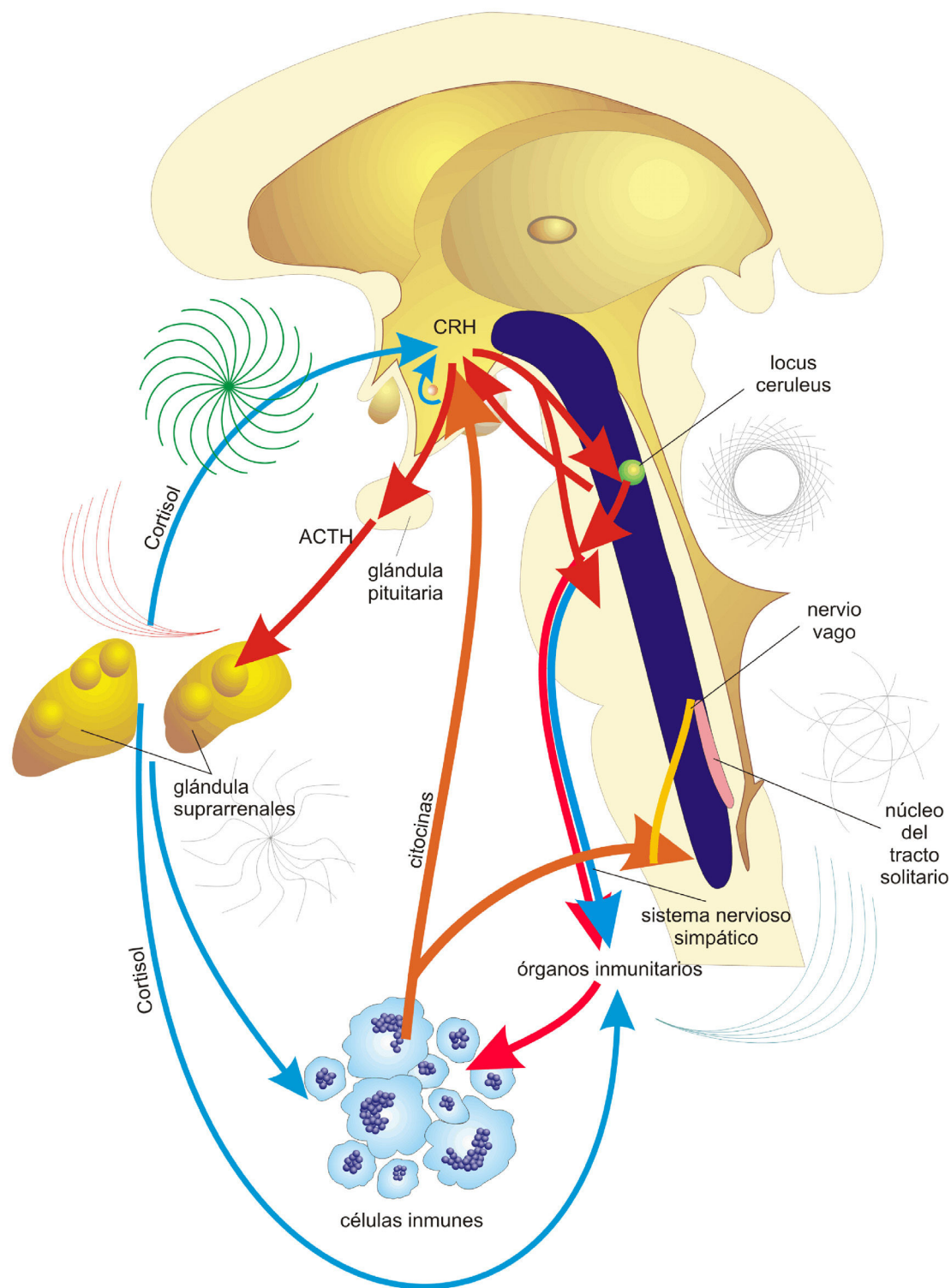


Figura 1 – Comunicación psiconeuroinmunoendocrina. En respuesta a eventos estresantes, se produce corticotropina (CRH) en el hipotálamo y se induce en la hipófisis la adrenocorticotropina (ACTH), la cual en la glándula adrenal estimula la liberación de cortisol, que modula la respuesta del sistema inmunitario. La CRH, actuando en el tronco encefálico, estimula el sistema autónomo, que inerva los órganos inmunes y regula las respuestas inflamatorias en el cuerpo. La alteración de estas interacciones conduce o agrava procesos patológicos como en la AR. Las líneas rojas y naranjas indican estímulo y las azules, inhibición. Tomado y modificado de Sternberg et al.⁹⁵.

pared celular de estreptococos (SCW por sus siglas en inglés), seguida por una fase crónica que semeja la AR en humanos⁵⁰. Esta susceptibilidad de las ratas Lewis a la artritis se ha relacionado con una respuesta defectuosa del eje HHA con bajas concentraciones de corticosterona, probablemente debido a una alteración hipotalámica relacionada con un defecto en la biosíntesis de CRH⁵¹. Mientras que en las ratas de la cepa Fisher (F334/N) la inyección de SCW no induce AR, en estas ratas se presenta una intensa reacción de AR cuando se les administra concomitantemente un antagonista de los glucocorticoides, lo cual demuestra que se requiere una respuesta intacta del eje HHA para una relativa resistencia a la AR⁵⁰.

Hallazgos similares se han observado en humanos. Samant et al.⁵² evaluaron la integridad del eje HHA en pacientes con AR sometidos al test de hipoglucemia inducida por insulina; observaron que el 70% de los pacientes mostraban alguna anormalidad en la repuesta del eje HHA a este estrés fisiológico, lo cual indica que una anormalidad primaria del eje puede ser significativa en la patogénesis de la AR. Dekkers et al.⁵³ compararon la respuesta del eje HHA a diferentes estresores en pacientes con AR reciente y controles sanos, y observaron una respuesta deficitaria de la ACTH para controlar el estrés, lo cual se refleja en una escasa secreción de cortisol en relación con el proceso inflamatorio. Se ha descrito también disminución en la secreción de cortisol frente al estrés inducido por ejercicio físico extenuante en pacientes con AR y LES en comparación con individuos sanos⁵⁴.

Algunos estudios han respaldado la hipótesis de que hay interacción entre el SN y la inflamación en la artritis, como diferentes reportes de caso en los cuales pacientes hemipléjicos o con algún tipo de denervación que contrajeron artritis no la presentaban en el área denervada^{55,56}. Se ha descrito además desequilibrio del SNA como hallazgo constante en pacientes con AR y otras enfermedades autoinmunitarias; varios estudios demuestran tono parasimpático reducido y un incremento del tono simpático basal⁵⁷. Leden et al.⁵⁸ llevaron a cabo un estudio en pacientes con AR de diferentes gravedades y controles sanos sometidos a pruebas de la respuesta autonómica; observaron que los pacientes con AR en reposo tienen incrementos de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, lo cual se interpreta como un aumento del tono noradrenérgico central⁵⁹. También se ha descrito que el bajo tono del sistema parasimpático lleva a una disminución en la actividad de vías colinérgicas antiinflamatorias que incrementa las citocinas que contribuyen al estado proinflamatorio⁶⁰.

Además, se ha descrito que el tejido sinovial inflamatorio de pacientes con AR sufre pérdida de fibras nerviosas simpáticas acompañada de aumento en la concentración de sustancia P en fibras nerviosas sensoriales, lo que conduce a una situación proinflamatoria en la cual se estimula la producción de TNF α vía receptores de sustancia P y alfaadrenérgicos. El equilibrio entre el sistema nociceptivo (sustancia P) y el SNS (noradrenalina [NA]) está desplazado hacia un estado proinflamatorio⁴⁹. Sumado a lo anterior, se han detallado otros hallazgos como la pérdida de los receptores betaadrenérgicos o defecto de la señalización de estos en mononucleares de sangre periférica e inmunocitos sinoviales⁶¹. Dados los defectos en los receptores beta, la NA no puede ejercer su actividad inmunosupresora típica en macrófagos, neutrófilos

y células citolíticas. Este fenómeno, acompañado de la pérdida funcional de fibras nerviosas simpáticas en el tejido sinovial inflamatorio y la presencia de mayor innervación con fibras nerviosas sensoriales proinflamatorias, sostiene una situación proinflamatoria local^{49,62,63}.

En una situación de estrés en la AR, la habitual influencia antiinflamatoria del eje HHA y el SNS ya no es funcional debido a la secreción de cortisol disminuida, la pérdida de fibras nerviosas simpáticas, los defectos en los receptores betaadrenérgicos y el aumento relativo de las fibras nerviosas sensoriales.

AR y ciclo circadiano

Los ritmos circadianos se definen como la alternancia entre luz y oscuridad en periodos de aproximadamente 24 h que regulan la actividad biológica humana⁶⁴. Estos ritmos se originan en el SNC, específicamente el núcleo supraquiasmático. Gracias a la relación estrecha entre este núcleo y las células ganglionares fotosensibles retinianas que contienen melanopsina, es posible regular una serie de actividades diarias como el sueño, la temperatura, los horarios de alimentación y las funciones metabólica, endocrina e inmunitaria^{65,66}.

Entre los factores que perturban los ritmos circadianos se encuentran los turnos de trabajo nocturnos y el *jet lag*, que alteran los ciclos de sueño y vigilia, la secreción de hormonas y los horarios de alimentación y se asocian con trastornos como obesidad, alergias y afecciones autoinmunitarias⁶⁶.

El SNC, a través del eje HHA, el SNA y hormonas como la melatonina, sincronizan los relojes biológicos periféricos, de modo que la luz estimula la secreción de cortisol, dopamina y serotonina, pero a su vez suprime la secreción de melatonina, acetilcolina y NA. En condiciones normales, la melatonina en suero es casi indetectable durante el día⁶⁵.

La melatonina, además de regular los ritmos circadianos, también tiene función antioxidante gracias a su efecto neutralizador de radicales libres, estimulación de enzimas antioxidantes e inhibición de enzimas prooxidantes^{67,68}. Otra función es la que ejerce en el sistema inmunitario, pues aumenta la proliferación de linfocitos T (LT) CD4 y CD8 y citocinas proinflamatorias, pero también se le atribuye la estimulación de células Th2 y efectos antiproliferativos, lo que indica que puede regular el sistema inmunitario al alza o a la baja dependiendo del estado celular y la dosis^{69,70}.

En pacientes con AR, se ha evidenciado una secreción de melatonina incrementada alrededor de la medianoche y la madrugada; combinada con la disfunción del eje HHA, se traduce en menor secreción de cortisol y, por ende, menor capacidad antiinflamatoria para contrarrestar las acciones proinflamatorias de las concentraciones de melatonina incrementadas^{71,72}. Incluso se ha demostrado que los LT son capaces de sintetizar esta hormona⁷³, lo cual podría indicar, en el contexto de la AR, que la autorreactividad que presentan estas células puede llevar a mayor producción de melatonina y contribuir a la patogenia.

La respuesta inmunitaria varía en el transcurso del día, y alcanza su pico de producción en la noche y la madrugada debido a genes del reloj circadiano (BMAL, CRY, DEC2) presentes en la mayoría de las células inmunitarias que, modulados por la melatonina, promueven la liberación de citocinas

(interferón gamma, IL-1 e IL-6), actividad fagocítica, migración celular, proliferación y citolisis. La actividad proinflamatoria sinovial en estos pacientes se asocia con manifestaciones clínicas matutinas de la AR. Esta hiperactivación nocturna del SI produce un desequilibrio energético, lo que explica el menor aporte calórico a otros sistemas como el muscular y el cardiovascular e induce otras alteraciones como dislipemia, insulinoresistencia, hipertensión, osteopenia o anemia secundaria a la inflamación crónica^{66,74}.

Entre los efectos de la melatonina en la AR, los adversos son los más conocidos (ya expuestos); sin embargo, es importante considerar los efectos neutros e incluso benéficos de la melatonina reportados recientemente, como la apoptosis de fibroblastos sinoviales y la acción antioxidante por aumento del glutatión y las enzimas antioxidantes⁶⁹.

En modelos animales de AR, la melatonina reduce la expresión de TNF α e IL-1 β por medio de la regulación positiva de la vía de señalización miR-3150a-3p e inhibición de vías NF- κ B, ERK y PI3K/AKT en líquido sinovial. Estos posibles efectos benéficos podrían tenerse en cuenta para nuevos objetivos terapéuticos en las artritis inflamatorias^{75,76}.

La intensidad y la duración de la exposición solar también se han relacionado con aumento de la incidencia de enfermedades autoinmunitarias y reumáticas en ciertas zonas geográficas, que es mayor en el norte (Dinamarca, Suecia, Finlandia) que en el sur (Grecia, Italia) del hemisferio norte. Esta relación se explica porque hay periodos de mayor oscuridad en invierno y menor exposición solar en verano del hemisferio norte, fenómeno estacional que se relaciona con menor síntesis de vitamina D, importante en la supresión de la respuesta inmunitaria adaptativa⁶⁸.

También se han involucrado hormonas sexuales con los ritmos circadianos y los síntomas de pacientes con AR, y se ha observado más dolor y alteraciones en el sueño en la fase lútea del ciclo, en la cual hay mayor concentración de estrógenos y progestágenos⁶⁶. Mientras, la testosterona se ha implicado como un factor protector contra la AR, lo que podría explicar que esta enfermedad sea menos frecuente en los varones⁶⁸.

Gracias al conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que involucran los ritmos circadianos y la PNIE con la AR, se han propuesto medidas terapéuticas que permitan una administración más fisiológica de los glucocorticoides, dado que no solo se trata de la dosis, sino también del momento de administrarlos, razón por la cual la cronoterapia con suministro nocturno de prednisona de liberación modificada ha mostrado mayor eficacia a menor dosis (< 5 mg/día) sin aumentar los efectos adversos a largo plazo⁷⁷.

AR y microbiota

En los últimos años se ha considerado la participación de la microbiota en los procesos proinflamatorios, al tener asociación con el sistema inmunitario y la enfermedad del huésped^{78,79}.

La mayoría de las células inmunitarias residen en sitios muy colonizados por microorganismos, como el tracto gastrointestinal⁸⁰, donde se encuentra el tejido linfoide asociado al intestino, que representa alrededor del 70% del sistema inmunitario de los humanos⁸¹.

Tabla 1 – Hallazgos de la microbiota en la artritis reumatoide

Microorganismo	Hallazgos
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Se encuentra en mayor cantidad en pacientes con AR ⁸⁰ . Participa en la citrulinación de proteínas del hospedador, propicia la producción de anticuerpos específicos y media la inflamación sinovial ⁹¹ .
<i>Prevotella copri</i>	Mayor población en el microbioma intestinal de pacientes con AR de inicio reciente ⁹² .
<i>Bacteroides fragilis</i>	Disminuido en pacientes con AR. Participa regulando la función de los linfocitos Treg ⁹³ .
<i>Escherichia coli</i>	La proteína de choque térmico DnaJ de <i>E. coli</i> contiene un motivo QKRAA, el cual también se encuentra en epítomos compartidos en el HLA-DRB1 ⁹⁰ . La proteína DnaJ activa intensamente las células T sinoviales de los pacientes con AR ⁹⁴ .

La microbiota intestinal humana es un ecosistema complejo, compuesto por más de 1.000 diferentes tipos de especies de bacterias, hongos, virus y arqueas⁸². Su composición depende en gran medida del tipo de parto (vaginal o cesárea), genética, edad, alimentación, actividad física, toma de antibióticos e infecciones, entre otros. Además, cuenta con la capacidad de sintetizar o imitar moléculas neuroactivas (como acetilcolina, catecolaminas, histaminas) que llegan al SNC ya sea por torrente sanguíneo o por estimulación del nervio vago, actuando sobre la actividad neuronal y de células gliales⁸³.

Otra característica de la microbiota es que interviene activamente en la modulación de la respuesta inmunitaria innata y adquirida del huésped⁸², por lo que al alterarse puede afectar a la inmunidad no solo local, sino también sistémica, y promover fenómenos inflamatorios y autoinmunitarios⁷⁹.

Diversos estudios han propuesto la relación entre el microbioma, especialmente intestinal y oral, y la AR, indicando la posible intervención en su patogénesis. Se ha propuesto a la mucosa oral como sitio primario para la citrulinación de proteínas debido a la disbiosis en el microbioma en la AR⁷⁸. Asimismo se ha demostrado que anticuerpos tipo IgA contra proteínas citrulinadas son detectables antes de que se establezca clínicamente la artritis⁸⁴. En general se ha reportado menor diversidad en la microbiota intestinal de pacientes con esta enfermedad⁸⁵ (tabla 1).

Hay evidencia de disminución de las citocinas proinflamatorias y la inflamación articular mediante probióticos⁷⁹. Por ejemplo, la administración de *Lactobacillus helveticus* HY7801 ha logrado estimular la liberación de citocinas antiinflamatorias como IL-10, que contribuyen a disminuir la gravedad y la progresión de la enfermedad⁸⁶. Sin embargo, son necesarios más estudios con el fin de esclarecer la relación entre microbiota y AR para generar nuevos enfoques terapéuticos.

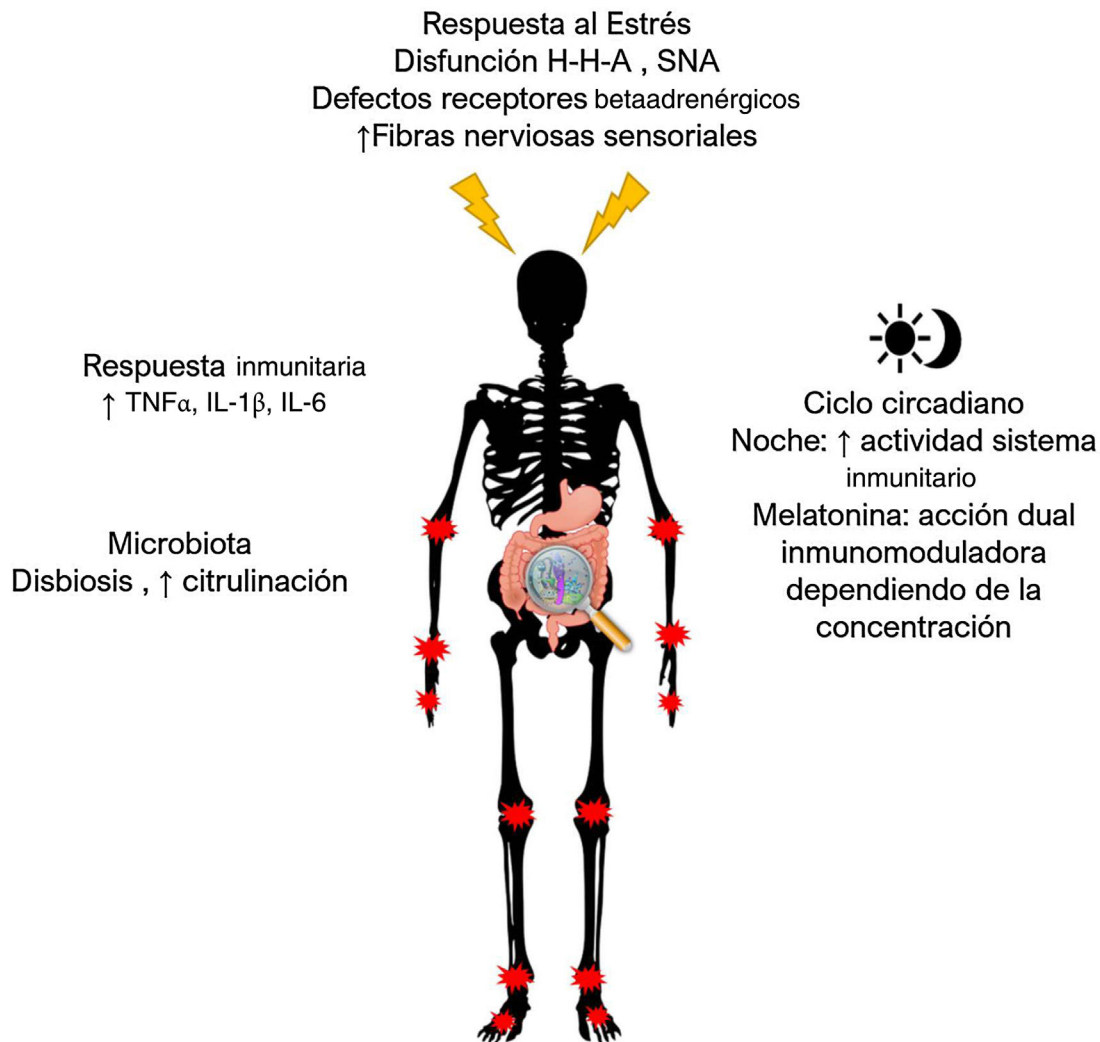


Figura 2 – Respuesta al estrés, ciclo circadiano y microbiota en la artritis reumatoide. En situación de estrés en la artritis reumatoide, la habitual influencia antiinflamatoria del eje HHA y el SNS ya no es funcional debido a la disminución en la secreción de cortisol, la pérdida de fibras nerviosas simpáticas, los defectos en los receptores betaadrenérgicos y el aumento relativo de fibras nerviosas sensoriales. La melatonina podría regular al alza o a la baja el sistema inmunitario dependiendo del estado celular y la concentración; a concentraciones > 30 $\mu\text{g/kg}$, los efectos se tornan proinflamatorios. Además, la respuesta inmunitaria varía en el transcurso del día y alcanza su pico de producción en la noche y la madrugada. En pacientes con AR se ha descrito importante disbiosis y aumento de la citrulinación de proteínas.

Conclusiones

A lo largo de la historia, el ser humano ha tratado de dar solución a los problemas de salud que lo aquejan, para lo cual ha creado abordajes terapéuticos y farmacológicos efectivos pero que no resuelven en definitiva los procesos de enfermedad. Esto conduce a retomar el concepto de la salud como un estado complejo que se sostiene en un equilibrio entre factores biopsicosociales y rescatar la interacción entre mente, cuerpo y medio ambiente en los procesos patológicos^{87,88}.

El estrés es importante en el inicio y el curso de enfermedades reumáticas autoinmunitarias⁸⁹ (fig. 2). El tratamiento de estas afecciones es principalmente con fármacos en combinación con fisioterapia. Si se toma en cuenta el papel del estrés como factor de provocación y modulación, además de

la influencia de los ciclos circadianos y la microbiota, considerar medios que involucren un tratamiento integral podría ser de beneficio para los pacientes y lograr incluso una reducción de los medicamentos que toman. Aparte de los tratamientos farmacológicos dirigidos a reducir la actividad de la enfermedad con el propósito de normalizar los ejes de respuesta al estrés, se hace necesario implementar programas de entrenamiento para tratar el estrés psicológico y social y obtener un impacto favorable en la actividad de la enfermedad, síntomas como el dolor y otras comorbilidades como la depresión.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

A Marta Elena Cifuentes Arango, diseñadora industrial y diseñadora gráfica, por la elaboración de las imágenes utilizadas en la figura 1.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.rcp.2021.10.003](https://doi.org/10.1016/j.rcp.2021.10.003).

BIBLIOGRAFÍA

- Ziemssen T, Kern S. Psychoneuroimmunology—cross-talk between the immune and nervous systems. *J Neurol*. 2007;254 Suppl 2:II8–11.
- Ader R, Cohen N. Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosom Med*. 1975;37:333–40.
- Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF, Glaser R. Emotions, morbidity, and mortality: new perspectives from psychoneuroimmunology. *Ann Rev Psychol*. 2002;53:83–107.
- Grippe AJ, Johnson AK. Stress, depression and cardiovascular dysregulation: a review of neurobiological mechanisms and the integration of research from preclinical disease models. *Stress*. 2009;12:1–21.
- McCray CJ, Agarwal SK. Stress and autoimmunity. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011;31:1–18.
- Stojanovich L, Marisavljevic D. Stress as a trigger of autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. 2008;7:209–13.
- Kiecolt-Glaser JK, Robles TF, Heffner KL, Loving TJ, Glaser R. Psycho-oncology and cancer: psychoneuroimmunology and cancer. *Ann Oncol*. 2002;13 Suppl 4:165–9.
- Leserman J, Jackson ED, Petitto JM, Golden RN, Silva SG, Perkins DO, et al. Progression to AIDS: the effects of stress, depressive symptoms, and social support. *Psychosom Med*. 1999;61:397–406.
- Blalock JE. The immune system as the sixth sense. *J Intern Med*. 2005;257:126–38.
- Chrousos GP, Gold PW. A healthy body in a healthy mind—and vice versa—the damaging power of “uncontrollable” stress. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1842–5.
- Solomon GF, Moos RH. Emotions, immunity, and disease: a speculative theoretical integration. *Arch Gen Psychiatry*. 1964;11:657–74.
- Young CR, Welsh CJ. Stress, health and disease. *Cellsci Rev [Internet]*. 2005;2:132–58. Disponible en: <http://cellscience.com/reviews6/Young.pdf>.
- Cutolo M, Straub RH. Stress as a risk factor in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Neuroimmunomodulation*. 2006;13:277–82.
- Gómez-Luna E, Fernando-Navas D, Aponte-Mayor G, Betancourt-Buitrago LA. Metodología para la revisión bibliográfica y la gestión de información de temas científicos, a través de su estructuración y sistematización. *Dyna*. 2014;81:158–63.
- Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA*. 1992;267:1244–52.
- Felten SY, Felten DL. Neural-immune interactions. *Prog Brain Res*. 1994;100:157–62.
- Fabris N, Marcovic BM, Spector NH, Jankovic BD. *Neuroimmunomodulation: the state of the art*. New York: New York Academy of Sciences; 1994. p. 372.
- Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull*. 2004;130:601–30.
- Ader R, Felten DL, Cohen N. *Psychoneuroimmunology 3*. a ed. New York: Academic Press; 2001.
- Kioussis D, Pachnis V. Immune and nervous systems: more than just a superficial similarity? *Immunity*. 2009;31:705–10.
- Gadient RA, Otten U. Interleukin-6 and interleukin-6 receptor mRNA expression in rat central nervous system. *Ann N Y Acad Sci*. 1995;762:403–6.
- Breder CD, Dinarello CA, Saper CB. Interleukin-1 immunoreactive innervation of the human hypothalamus. *Science*. 1988;240:321–4.
- Laye S, Parnet P, Goujon E, Dantzer R. Peripheral administration of lipopolysaccharide induces the expression of cytokine transcripts in the brain and pituitary of mice. *Brain Res Mol Brain Res*. 1994;27:157–62.
- Schobitz B, De Kloet ER, Holsboer F. Gene expression and function of interleukin 1, interleukin 6 and tumor necrosis factor in the brain. *Prog Neurobiol*. 1994;44:397–432.
- Rothwell NJ, Luheshi G, Toulmond S. Cytokines and their receptors in the central nervous system: physiology, pharmacology, and pathology. *Pharmacol Ther*. 1996;69:85–95.
- Yu AC, Lau LT. Expression of interleukin-1 alpha, tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 genes in astrocytes under ischemic injury. *Neurochem Int*. 2000;36:369–77.
- Haddad JJ, Saade NE, Safieh-Garabedian B. Cytokines and neuro-immune-endocrine interactions: a role for the hypothalamic-pituitary-adrenal revolving axis. *J Neuroimmunol*. 2002;133:1–19.
- Cunningham ET Jr, Wada E, Carter DB, Tracey DE, Battey JF, De Souza EB. In situ histochemical localization of type I interleukin-1 receptor messenger RNA in the central nervous system, pituitary, and adrenal gland of the mouse. *J Neurosci*. 1992;12:1101–14.
- Shimon I, Yan X, Ray DW, Melmed S. Cytokine-dependent gp130 receptor subunit regulates human fetal pituitary adrenocorticotropin hormone and growth hormone secretion. *J Clin Invest*. 1997;100:357–63.
- Path G, Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M, Scherbaum WA. Interleukin-6 and the interleukin-6 receptor in the human adrenal gland: expression and effects on steroidogenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:2343–9.
- Hanisch UK, Rowe W, Sharma S, Meaney MJ, Quirion R. Hypothalamic-pituitary-adrenal activity during chronic central administration of interleukin-2. *Endocrinology*. 1994;135:2465–72.
- van der Meer MJ, Sweep CG, Rijnkels CE, Pesman GL, Tilders FJ, Kloppenborg PW, et al. Acute stimulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by IL-1 beta. TNF alpha and IL-6: a dose response study. *J Endocrinol Invest*. 1996;19:175–82.
- Keller-Wood ME, Dallman MF. Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. *Endocr Rev*. 1984;5:1–24.
- Jessop DS, Richards LJ, Harbuz MS. Effects of stress on inflammatory autoimmune disease: destructive or protective? *Stress*. 2004;7:261–6.
- Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376:1094–108.
- Tobon GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *J Autoimmunity*. 2010;35:10–4.
- Anaya JM, Correa PA, Mantilla RD, Jimenez F, Kuffner T, McNicholl JM. Rheumatoid arthritis in African Colombians from Quibdo. *Semin Arthritis Rheum*. 2001;31:191–8.
- Spindler A, Bellomio V, Berman A, Lucero E, Baigorria M, Paz S, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Tucuman. Argentina. *J Rheumatol*. 2002;29:1166–70.

39. Straub RH, Cutolo M. Does stress influence the course of rheumatic diseases? *Clin Exper Rheumatol*. 2006;24:225-8.
40. Boscarino JA. Posttraumatic stress disorder and physical illness: results from clinical and epidemiologic studies. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1032:141-53.
41. Herrmann M, Scholmerich J, Straub RH. Stress and rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2000;26, 737-63, viii.
42. Malysheva O, Pierer M, Wagner U, Baerwald C. Stress und Rheuma. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2010;69:539-43.
43. del Rey A, Besedovsky HO. The cytokine-HPA axis circuit contributes to prevent or moderate autoimmune processes. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2000;59 Suppl 2:II/31-5.
44. Sturgeon JA, Finan PH, Zautra AJ. Affective disturbance in rheumatoid arthritis: psychological and disease-related pathways. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:532-42.
45. Covic T, Cumming SR, Pallant JF, Manolios N, Emery P, Conaghan PG, et al. Depression and anxiety in patients with rheumatoid arthritis: prevalence rates based on a comparison of the Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS) and the hospital. Anxiety and Depression Scale (HADS). *BMC Psychiatry*. 2012;12:6.
46. Matcham F, Davies R, Hotopf M, Hyrich KL, Norton S, Steer S, et al. The relationship between depression and biologic treatment response in rheumatoid arthritis: An analysis of the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57:835-43.
47. Evers AW, Kraaijaat FW, Geenen R, Jacobs JW, Bijlsma JW. Stress-vulnerability factors as long-term predictors of disease activity in early rheumatoid arthritis. *J Psychosom Res*. 2003;55:293-302.
48. Curtis R, Groarke A, Coughlan R, Gsel A. Psychological stress as a predictor of psychological adjustment and health status in patients with rheumatoid arthritis. *Patient Educ Counsel*. 2005;59:192-8.
49. Straub RH, Dhabhar FS, Bijlsma JW, Cutolo M. How psychological stress via hormones and nerve fibers may exacerbate rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:16-26.
50. Sternberg EM, Hill JM, Chrousos GP, Kamilaris T, Listwak SJ, Gold PW, et al. Inflammatory mediator-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation is defective in streptococcal cell wall arthritis-susceptible Lewis rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86:2374-8.
51. Sternberg EM, Young WS, 3rd, Bernardini R, Calogero AE, Chrousos GP, Gold PW, et al. A central nervous system defect in biosynthesis of corticotropin-releasing hormone is associated with susceptibility to streptococcal cell wall-induced arthritis in Lewis rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86:4771-5.
52. Samant R, Singh S, Varthakavi P, Nadkar M, Sengupta R, Borges N. Role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rheumatoid arthritis. *Indian J Rheumatol*. 2007;2:51-4.
53. Dekkers JC, Geenen R, Godaert GL, Glaudemans KA, Lafeber FP, van Doornen LJ, et al. Experimentally challenged reactivity of the hypothalamic pituitary adrenal axis in patients with recently diagnosed rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2001;28:1496-504.
54. Pool AJ, Whipp BJ, Skasick AJ, Alavi A, Bland JM, Axford JS. Serum cortisol reduction and abnormal prolactin and CD4+/CD8+ T-cell response as a result of controlled exercise in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus despite unaltered muscle energetics. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:43-8.
55. Kane D, Lockhart JC, Balint PV, Mann C, Ferrell WR, McInnes IB. Protective effect of sensory denervation in inflammatory arthritis (evidence of regulatory neuroimmune pathways in the arthritic joint). *Ann Rheum Dis*. 2005;64:325-7.
56. Veale D, Farrell M, Fitzgerald O. Mechanism of joint sparing in a patient with unilateral psoriatic arthritis and a longstanding hemiplegia. *Br J Rheumatol*. 1993;32:413-6.
57. Koopman FA, Stoof SP, Straub RH, Van Maanen MA, Vervordeldonk MJ, Tak PP. Restoring the balance of the autonomic nervous system as an innovative approach to the treatment of rheumatoid arthritis. *Mol Med*. 2011;17:937-48.
58. Leden I, Eriksson A, Lilja B, Sturfelt G, Sundkvist G. Autonomic nerve function in rheumatoid arthritis of varying severity. *Scand J Rheumatol*. 1983;12:166-70.
59. Perry F, Heller PH, Kamiya J, Levine JD. Altered autonomic function in patients with arthritis or with chronic myofascial pain. *Pain*. 1989;39:77-84.
60. Goldstein RS, Bruchfeld A, Yang L, Qureshi AR, Gallowitsch-Puerta M, Patel NB, et al. Cholinergic anti-inflammatory pathway activity and High Mobility Group Box-1 (HMBG1) serum levels in patients with rheumatoid arthritis. *Mol Med*. 2007;13:210-5.
61. Baerwald C, Graefe C, von Wichert P, Krause A. Decreased density of beta-adrenergic receptors on peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1992;19:204-10.
62. Baerwald CG, Laufenberg M, Specht T, von Wichert P, Burmester GR, Krause A. Impaired sympathetic influence on the immune response in patients with rheumatoid arthritis due to lymphocyte subset-specific modulation of beta 2-adrenergic receptors. *Br J Rheumatol*. 1997;36:1262-9.
63. Miller LE, Justen HP, Scholmerich J, Straub RH. The loss of sympathetic nerve fibers in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis is accompanied by increased norepinephrine release from synovial macrophages. *FASEB*. 2000;14:2097-107.
64. Cutolo M. Chronobiology and the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24:312-8.
65. Cutolo M, Masi AT. Circadian rhythms and arthritis. *Rheum Dis Clin*. 2005;31:115-29.
66. Cutolo M. Circadian rhythms and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2019;86:327-33.
67. Hardeland R. Antioxidative protection by melatonin. *Endocrinology*. 2005;27:119-30.
68. Lin GJ, Huang SH, Chen SJ, Wang CH, Chang DM, Sytwu HK. Modulation by melatonin of the pathogenesis of inflammatory autoimmune diseases. *Int J Mol Sci*. 2013;14:11742-66.
69. MacDonald JJ, Huang CC, Liu SC, Tang CH. Reconsidering the role of melatonin in rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8).
70. Jiménez-Caliani AJ, Jiménez-Jorge S, Molinero P, Guerrero JM, Fenández-Santos FM, Martín-Lacave I, et al. Dual effect of melatonin as proinflammatory and antioxidant in collagen-induced arthritis in rats. *J Pineal Res*. 2005;38:93-9.
71. Cutolo M. Rheumatoid arthritis: circadian and circannual rhythms in RA. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7:500-2.
72. Sulli A, Maestroni G, Villaggio B, Hertens E, Cravotto C, Pizzorni C, et al. Melatonin serum levels in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;966:276-83.
73. Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Fernandez-Santos JM, Martín-Lacave I, Calvo JR, Karasek M, et al. Human lymphocyte-synthesized melatonin is involved in the regulation of the interleukin-2/interleukin-2 receptor system. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:992-1000.
74. Cutolo M, Sulli A, Pincus T. Circadian use of glucocorticoids in rheumatoid arthritis. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22:33-9.
75. Zhao CN, Wang P, Mao YM, Dan YL, Wu Q, Li XM, et al. Potential role of melatonin in autoimmune diseases. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2019;48:1-10.

76. Huang CC, Chiou CH, Liu SC, Hu SL, Su CM, Tsai CH, et al. Melatonin attenuates TNF- α and IL-1 β expression in synovial fibroblasts and diminishes cartilage degradation: Implications for the treatment of rheumatoid arthritis. *J Pineal Res.* 2019;66:e12560.
77. Alten R, Wiebe E. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with rheumatoid arthritis treated with different glucocorticoid approaches. *Neuroimmunomodulation.* 2015;22:83–8.
78. Wells PM, Williams FM, Matey-Hernandez M, Menni C, Steves CJ. 'RA and the microbiome: do host genetic factors provide the link? *J Autoimmunity.* 2019;99:104–15.
79. Bodkhe R, Balakrishnan B, Taneja V. The role of microbiome in rheumatoid arthritis treatment. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2019;11, 1759720X19844632.
80. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell.* 2014;157:121–41.
81. Van de Wiele T, Van Praet JT, Marrati M, Drennan MB, Elewaut D. How the microbiota shapes rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12:398.
82. Picchianti-Diamanti A, Panebianco C, Salemi S, Sorgi ML, Di Rosa R, Tropea A, et al. Analysis of gut microbiota in rheumatoid arthritis patients: disease-related dysbiosis and modifications induced by etanercept. *Int J Mol Sci.* 2018;19:2938.
83. Petra AI, Panagiotidou S, Hatzigelaki E, Stewart JM, Conti P, Theoharides TC. Gut-microbiota-brain axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation. *Clin Ther.* 2015;37: 984–95.
84. Maeda Y, Takeda K. Role of gut microbiota in rheumatoid arthritis. *J Clin Med.* 2017;6(6).
85. Diamanti AP, Manuela Rosado M, Lagana B, D'Amelio R. Microbiota and chronic inflammatory arthritis: an interwoven link. *J Transl Med.* 2016;14:233.
86. Paolino S, Pacini G, Patanè M, Alessandri E, Cattelan F, Goegan F, et al. Interactions between microbiota, diet/nutrients and immune/inflammatory response in rheumatic diseases: focus on rheumatoid arthritis. *Reumatologia.* 2019;57:151.
87. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science.* 1977;196:129–36.
88. López MF, Vilaseca MQ, Amador DP. La Psiconeuroinmunología, una nueva ciencia en el tratamiento de enfermedades. Revisión bibliográfica. *Rev Cubana Invest Biomed.* 1999;18:49–53.
89. de Brouwer SJ, Kraaijaat FW, Sweep FC, Creemers MCW, Radstake TRDJ, van Laarhoven AIM, et al. Experimental stress in inflammatory rheumatic diseases: a review of psychophysiological stress responses. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R89.
90. Li S, Yu Y, Yue Y, Zhang Z, Su K. Microbial infection and rheumatoid arthritis. *J Clin Cell Immunol.* 2013;4.
91. Lundberg K, Kinloch A, Fisher BA, Wegner N, Wait R, Charles P, et al. Antibodies to citrullinated α -enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3009–19.
92. Scher JU, Szczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *elife.* 2013;2:e01202.
93. Zhang X, Zhang D, Jia H, Feng Q, Wang D, Liang D, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med.* 2015;21:895–905.
94. Albani S, Keystone EC, Nelson JL, Ollier WER, La Cava A, Montemayor AC, et al. Positive selection in autoimmunity: abnormal immune responses to a bacterial dnaJ antigenic determinant in patients with early rheumatoid arthritis. *Nat Med.* 1995;1:448–52.
95. Sternberg EM, Gold PW. The mind-body interaction in disease. *Scientific American.* 1997;7:8–15.