

WPŁYW ZABURZEŃ MIKROBIOTY JELITOWEJ NA WYSTĘPOWANIE SCHORZEŃ SKÓRNYCH

8

Role of the gut dysbiosis in the pathophysiology of skin disorders

MARTA JANOSKA

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Streszczenie/Abstract

Dzięki rozwojowi technik sekwencjonowania DNA i narzędzi pozwalających poznawać ludzki mikrobiom ukazano, jak ważną rolę w zachowaniu zdrowia człowieka pełni mikrobiota jelitowa. Ostatnie odkrycia naukowe podkreślają również rolę zaburzeń mikrobioty jelitowej w występowaniu schorzeń skóry. Dysbioza jelitowa jest obserwowana u pacjentów z AZS, łuszczycą, trądzikiem pospolitym i jest obecnie rozpatrywana jako możliwa przyczyna występowania tych chorób. Zaburzenia związane z funkcjonowaniem osi jelito-skóra zostały również zaobserwowane u pacjentów z łysieniem plackowatym, bielactwem i czerniakiem. W wielu schorzeniach dermatologicznych wykazano skuteczność terapeutyczną stosowania probiotyków. Dalsze badania pozwalające lepiej zrozumieć mechanizmy związane z relacją mikrobioty jelitowej ze skórą mogą zaowocować pełniejszym zrozumieniem patofizjologii schorzeń dermatologicznych.

Słowa kluczowe: atopowe zapalenie skóry, łuszczycyca, trądzik, dysbioza jelitowa, mikrobiota jelitowa, choroby skóry

Due to the advances in DNA sequencing techniques and tools for understanding the human microbiome, the important role of the gut microbiome in maintaining human health has been demonstrated. Recent scientific discoveries emphasize the role of gut dysbiosis in the occurrence of skin diseases. Gut dysbiosis is observed in patients with atopic dermatitis, psoriasis and acne vulgaris and is currently considered as a possible cause of these diseases. Disturbances related to the functioning of the gut-skin axis have also been observed in patients with alopecia areata, vitiligo and melanoma. The therapeutic efficacy of probiotics has been demonstrated in many dermatological diseases. Further research to better understand the mechanisms linking the gut microbiota to the skin could provide a better understanding of the pathophysiology of dermatological disorders.

Keywords: atopic dermatitis, psoriasis, acne, gut dysbiosis, gut microbiota, skin disease

Wstęp

Atopowe zapalenie skóry (AZS), łuszczycyca i trądzik to częste, przewlekłe, zapalne choroby skóry o skomplikowanej patofizjologii, które powodują u pacjentów znaczne pogorszenie jakości życia. Rozwój technologii związanych z sekwencjonowaniem DNA zaowocował intensy-

fikacją badań nad mikrobiotą człowieka. Mikrobiota jelitowa, oprócz mikrobioty skóry, jest najczęstszym obiektem badań. W świetle obecnej wiedzy nie ma wątpliwości co do tego, że mikrobiota jelitowa niezbędna jest dla zachowania ludzkiego życia i zdrowia. Okazuje się, że jest ona zaangażowana w komunikację w obrębie osi jelito-skóra, której zaburzenie skut-

kować może powstaniem chorób skóry. Najwięcej badań dotyczy AZS, łuszczycy i trądziku, jednak coraz liczniejsze dane kliniczne pokazują, że dysbioza jelitowa jest również związana z występowaniem m.in. łysienia plackowatego, bielactwa i czerniaka. Terapie ukierunkowane na przywrócenie równowagi w mikrobiomie jelitowym mogą być skuteczną metodą

zarówno prewencji, jak i leczenia schorzeń skórnych. Poznanie cech mikrobioty jelitowej oraz czynników, które wpływają na jej kształtowanie, jest ważne dla wszystkich pracowników ochrony zdrowia, a szczególnie tych mających kontakt z pacjentami dermatologicznymi. Dieta stanowi jeden z najsilniejszych czynników modulacji mikrobioty jelitowej, dlatego dietetycy powinni uczestniczyć w planowaniu i realizacji terapii żywieniowej pacjentów z chorobami dermatologicznymi.

Rozwój wiedzy o mikrobiocie

Mikrobiota człowieka jest ogółem mikroorganizmów zamieszkujących różne części jego ciała. Mikrobiota to pojęcie dotyczące populacji drobnoustrojów zamieszkujących dane środowisko, a mikrobiom oznacza mikrobiotę wraz ze zbiorem jej genów [17]. Od 75 do 200 bilionów pojedynczych organizmów bakteryjnych składa się na mikrobiom człowieka. Dla porównania liczba ludzkich komórek somatycznych to około 50 do 100 bilionów [30]. Badania mikrobioty pokazują, że człowieka nie określają jedynie jego własne geny i komórki, ale całość, którą tworzy z mikroorganizmami. To wszystko jest powodem opisywania człowieka wraz z jego mikrobiomem jako superorganizmu [62]. W ostatnich latach obserwuje się wzrost liczby badań mających na celu jeszcze większe przybliżenie nas do zrozumienia wzajemnych interakcji zachodzących pomiędzy człowiekiem i jego mikrobiotą [92]. Dzięki rozwojowi zaawansowanych technik metagenomicznych, metatranskryptomicznych, metabolomicznych możliwe jest zidentyfikowanie 70% ludzkiej mikrobioty, której nie dało się poznać przez zastosowanie metod mikrobiologicznych [17]. Obecnie wiadomo, że większość mikroorganizmów zamieszkujących ciało człowieka nie jest zdolnych do wzrostu w warunkach laboratoryjnych [62]. Medycyna współczesna, oprócz trady-

cyjnie dominujących kierunków badań dotyczących ludzkich komórek, genów i genomu, zmierza w kierunku badań mikrobiomu, ale nie tylko. Eksploruje także wirom, metagenom, transkryptom, proteom i metabolom. W badaniach dotyczących mikrobiomu, docenia się podejście uwzględniające kolonizację, mutualizm i wpływ na fenotyp gospodarza, a nie jedynie wątek patogenów i mechanizmów ich zjadliwości [5]. Rozwój technologii i tym samym wiedzy o mikrobiomie sprawił, że obecnie nie ma wątpliwości co do tego, że prawidłowy stan mikrobioty człowieka jest ważny dla zachowania ludzkiego zdrowia.

Przełomowym wydarzeniem w kontekście wiedzy na temat znaczenia mikrobioty człowieka, było rozpoczęte w 2007 roku jedno z pierwszych na tak dużą skalę, interdyscyplinarne przedsięwzięcie pod nazwą *Human Microbiome Project* (HMP). Badania te oprócz ogromnej ilości danych dostępnych dla szerokiego grona naukowców, zaowocowały również rozwojem narzędzi analitycznych i technologii związanych z mikrobiomem, co napędza dalszy postęp w tej dziedzinie. Projekt trwał przez ponad 10 lat i obejmował dwa etapy, wygenerował ponad 48 terabajtów danych, powiązanych z ponad 31.000 próbek, dotyczących relacji mikrobiomu z człowiekiem. Zasoby *The Human Microbiome Project Data Coordination Center* dostępne są na stronie internetowej www.hmpdacc.org [16]. Celem pierwszego etapu HMP było zorientowanie się czy w sytuacji braku choroby istnieją wspólne cechy „zdrowego” mikrobiomu. Pierwsza część projektu obejmowała badania grup mikroorganizmów pochodzących z takich miejsc ludzkiego ciała jak jama nosowa, jama ustna, przewód pokarmowy, skóra, układ moczowo-płciowy. Jednym z kluczowych osiągnięć tego etapu projektu było ustalenie, że skład taksonomiczny mikrobiomu często nie jest pozytywnie związany z fenotypem gospodarza. To

powiązanie widać natomiast wyraźniej biorąc pod uwagę dominującą funkcję molekularną mikroorganizmów. Dane z pierwszej części stanowiły podstawę do powstania w 2014 roku *Integrative Human Microbiome Project* (iHMP) – drugiego etapu projektu HMP. Celem tej części projektu było zbadanie oddziaływań między gospodarzem a mikrobiomem, w głównej mierze zwrócono uwagę na metabolizm, odporność i aktywność molekularną mikroorganizmów. W ramach iHMP zintegrowano zbiory danych, związane zarówno z mikrobiomem jak i gospodarzem, pochodzące z badań przeprowadzanych w warunkach ciąży i porodu przedwczesnego, chorób zapalnych jelit i stanu przedcukrzycowego. Opublikowane po zakończeniu projektu wyniki dostarczyły wiele ważnych informacji. Okazało się, że skład i struktura populacji drobnoustrojów oraz zachodzące reakcje immunologiczne są dużo mniej stabilne u osób z nieswoistym zapaleniem jelit. Jednoczesne profilowanie mikrobiomu i organizmu człowieka pozwala przewidywać stan wrażliwości na insulinę, nawet pomimo znacznych międzyosobniczych różnic w składzie mikrobiomu. U kobiet w ciąży profile mikrobiomu pochwy przed 24 tygodniem ciąży są markerem ryzyka przedwczesnego porodu [32, 98].

Multidyscyplinarny i wielośrodkowy projekt BIOMAP zaczął efektywnie wypełniać luki w wiedzy dotyczącej oddziaływania mikrobiomu w zapalnych schorzeniach skóry takich jak atopowe zapalenie skóry i łuszczyca. Przedsięwzięcie to może się okazać przełomowe dla zrozumienia patofizjologii tych chorób. W projekcie bierze udział 7 firm farmaceutycznych oraz 25 innych podmiotów, w tym środowiska akademickie. Projekt rozpoczął się w 2019 roku, a zakończenie przewidziano na rok 2024. W związku z wieloma dowodami potwierdzającymi rolę ludzkiej mikrobioty w patogenezie AZS i łuszczycy, jednym z celów projektu BIOMAP jest zbadanie mikrobiomu

skóry i jelit w odniesieniu do tych chorób. Jest to pierwszy projekt prowadzony na tak dużą skalę dotyczący zintegrowanego badania mikrobiomu w chorobach skóry. W ramach projektu badane są nie tylko wzorce mikrobiomu w tych jednostkach chorobowych, ale także zmienność mikrobiomu w czasie, w zależności od różnych czynników oraz identyfikacja podtypów obu chorób w zależności od cech mikrobiomu [2, 99].

Mikrobiota skóry

Na mikrobiotę skóry człowieka składają się bakterie, wirusy, grzyby oraz roztocza będące mieszkańcami skóry [69]. Rolą skóry jest m.in. stanowienie bariery fizycznej oddzielającej wewnątrz organizmu od środowiska zewnętrznego [11]. Poznawanie mikrobiomu skóry, w przeciwieństwie do eksploracji mikrobiomu jelit, rozpoczęło się stosunkowo niedawno [21]. Drobnoustroje poza zewnętrzną powierzchnią nabłonka, jak również częścią nabłonkową mieszków włosowych, znajdują się też na powierzchni przydatków skóry i błony podstawnej. Uwzględniając wymienione obszary, powierzchnia zasiedlona przez drobnoustroje skórne stanowić może nawet 30 m², dorównując powierzchni jelit i ustępując jedynie powierzchni płuc szacowanej na 50 m² [26]. Ze względu na wiele różnic, które występują pomiędzy różnymi obszarami skóry człowieka, w miejscach tych występują również inne rodzaje mikrobów [11]. Czynniki, które determinują skład drobnoustrojów w poszczególnych miejscach to poziom nawilżenia, zawartość sebum, temperatura, pH oraz kontakt z promieniowaniem UV [8]. Mikroorganizmy są zdolne do przetrwania w różnych środowiskach skóry poprzez umiejętność przystosowania metabolicznego [8]. Biorąc pod uwagę bakterie, wykazano, że skóra zamieszkiwana jest przez takie rodzaje i gatunki jak *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Enhydrobacter*,

Micrococcus, *Cutibacterium* i *Veillonella*, *Roseomonas mucosa*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Pantoea septica* i *Moraxella osloensis*. Przedstawiciele archeonów powiązanych z rezydencją na skórze to *Thaumarchaeota* i *Euryarchaeota*, a grzyby reprezentowane są przez gatunki *Malassezia*, *Cryptococcus*, *Rhodotorula* i *Candida* [7]. Wiedza na temat wirusów bytujących na ludzkiej skórze jest na razie niepełna, wiadomo jednak, że spośród tych form życia najliczniej występują na niej bakteriofagi, regulujące liczebność bakterii, wpływając tym samym na utrzymanie homeostazy mikrobioty skórnej. Do roztoczy występujące na ludzkiej skórze zalicza się *Demodex folliculorum* i *Demodex brevis*, występujące odpowiednio w mieszkach włosowych i na brzegach powiek [69]. Grzyby z rodzaju *Malassezia* dominują w obszarach łojotokowych, podobnie jak bakterie z rodzaju *Cutibacterium*. Obszary wilgotne skóry są zamieszkałe głównie przez gatunki *Corynebacterium* i *Staphylococcus*, a suche przez *Micrococcus*, *Enhydrobacter* i *Streptococcus* [8]. Jak wspomniano wcześniej, mikroorganizmy zamieszkujące skórę przyczyniają się do zachowania homeostazy skórnej. Mikrobiota skóry jest ważna dla zachowania odpowiedniej obrony przed czynnikami środowiskowymi i infekcyjnymi [46]. Grzyby *Malassezia* produkują substancje takie jak indole, powstrzymujące namnażanie się innych drożdży i pleśni. Mikrobiota skóry jest zaangażowana zarówno w proces złuszczenia naskórka, jak i odnowy warstwy rogowej, poprzez syntezę proteaz [8]. Skóra jest w stałym kontakcie z mikroorganizmami odbierając sygnały za pomocą receptorów rozpoznających patogeny [21]. Mikrobiota skóry odgrywa ważną rolę w rozwoju i równowadze odporności skóry [11]. Mikroorganizmy skórne komunikują się z komórkami układu odpornościowego, co wywołuje lokalną i globalną odpowiedź immunologiczną [70]. Komensalna mikrobiota skóry wspiera integralność

nabłonka skóry, zwłaszcza w trakcie regeneracji tkanek. Komensale mogą łagodzić stany zapalne, zmniejszając destrukcję tkanki i promować gojenie się ran [11]. Zaburzenia mikrobiomu skóry obserwuje się między innymi w takich chorobach jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry i trądzik pospolity. W każdej z wymienionych chorób występują inne cechy mikrobioty skóry [10, 55].

Mikrobiota przewodu pokarmowego

Przewód pokarmowy zaczyna się w jamie ustnej i złożony jest z przełyku, żołądka, jelita cienkiego, kątnicy, jelita grubego i odbytnicy [1, 40]. Na różnych odcinkach przewodu pokarmowego panują odmienne warunki, co wpływa zarówno na rodzaj, jak i ilość mikroorganizmów rezydujących w danym miejscu. Wzdłuż przewodu pokarmowego zmienia się pH, dostępność tlenu, a także szybkość pasażu treści pokarmowej. Rozpoczynając od żołądka, pH jest niskie, tlen stosunkowo dostępny, a tempo przemieszczania się pokarmu szybkie, podczas gdy w okrężnicy pH jest wysokie, panuje środowisko beztlenowe, pasaż jest wolny [1, 24, 40].

Szacuje się, że w żołądku liczba bakterii wynosi około 10³ CFU/ml. Sądzi się, że mikrobiota różni się w zależności od miejsca w żołądku. Jest to spowodowane różnicami w warunkach panujących w poszczególnych kompartmentach tego narządu [57]. Bakterie bytujące w żołądku to przeważnie anaeroby fakultatywne takie jak *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* oraz *Enterococcus* [24].

Dane na temat mikrobioty jelita cienkiego są ograniczone między innymi ze względu na problemy związane z pobieraniem próbek z tego obszaru układu pokarmowego [38]. W dwunastnicy i jelicie czczym występuje 10³–10⁹ bakterii w 1 ml i przeważają bakterie tlenowe. Jelito cienkie jest zamieszkałe przez większą ilość drobnoustrojów niż obserwuje się to w żołądku (10²–10⁵ bakterii w 1 ml),

a obecność bakterii beztlenowych zaczyna być widoczna [24]. Jest to jednak niełatwe miejsce do życia dla mikroorganizmów z uwagi na występowanie specyficznych enzymów trawiennych, żółci i szybkiego przemieszczania się treści pokarmowej. Wobec tego w jelicie cienkim populacje bakterii mają niższą biomasę i są mało zróżnicowane, ale zmieniają się dynamicznie. W dystalnej części jelita krętego liczba bakterii wynosi do 10⁷-8 CFU/ml [38].

Mikrobiota jelitowa

Mikrobiota jelitowa to pojęcie odnoszące się do żywych istot zamieszkujących jelita człowieka. Należą do nich bakterie, wirusy, archeony, a także większe organizmy takie jak grzyby, pierwotniaki i robaki pasożytnicze [33, 83, 57]. Te mikroorganizmy, wraz z ich genomami i produkowanymi związkami, są częścią mikrobiomu jelitowego [83]. Szacuje się, że całkowita liczba drobnoustrojów jelitowych wynosi od 10¹³ do 10¹⁴. Stanowi to ponad 50% komórek znajdujących się w organizmie człowieka [41]. Większość dostępnych badań skupia się na populacjach drobnoustrojów występujących w jelicie grubym i dotyczy głównie komponenty bakteryjnej, która licznie dominuje wśród drobnoustrojów jelitowych [41, 61, 87]. Szacuje się, że jelita ssaków są zamieszkane przez od 500 do 1000 różnych gatunków bakterii. Dominują cztery typy bakterii: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* i *Proteobacteria* [67]. Drobnoustroje jelitowe mogą ważyć nawet od 1,5 kg do 2 kg, a ich skład jest zróżnicowany w zależności od odległości od błony śluzowej. Jedynie rodzaje takie jak *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* i *Akkermansia* są mikroorganizmami związanymi z błoną śluzową, podczas gdy *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus* i *Ruminococcus* dominują licznie w świetle jelita [33].

Skład taksonomiczny mikrobiomu jelitowego znacznie się różni międzyosobniczo, a wpływ mają na to zarówno czynniki wewnętrzne, jak i zewnętrzne [50].

Mikrobiota jelitowa dzieli się na bezwzględnie patogenną, względnie patogenną i dobroczynną. Bezwzględnie patogenna mikrobiota negatywnie wpływa na pracę przewodu pokarmowego wytwarzając szkodliwe związki chemiczne. Względnie patogenna część mikrobioty uwidacznia swoje istnienie i wykazuje zły wpływ na układ pokarmowy w momencie zaburzeń jego pracy, a dobroczynna mikrobiota przeciwstawia się rozwojowi niekorzystnych dla zdrowia mikroorganizmów jelitowych i bierze udział w rozmaitych funkcjach przewodu pokarmowego [24]. Symbioza to odpowiedni termin do określenia relacji mikrobiomu jelitowego ze środowiskiem jelitowym. Jelita człowieka zapewniają mikrobiocie pokarm oraz miejsce do życia, a mikrobiota jelitowa jest zdolna do syntezy związków, które zapewniają integralność bariery jelitowej [71]. Komensale jelitowe są zaangażowane w metabolizm składników odżywczych, metabolizm leków, chronią przed namnażaniem się patogennych mikroorganizmów i wpływają na drodze różnych mechanizmów na utrzymanie bariery jelitowej. Ponadto potrafią hamować aktywność lipazy lipoproteinowej, biorąc tym samym udział w metabolizmie lipidów. Mikrobiota jelitowa wpływa na zdrowie człowieka poprzez produkcję różnych cząsteczek. Prócz niezwykle ważnych dla zachowania zdrowia krótkołańcuchowych nasyconych kwasów tłuszczowych (ang. *short chain fatty acids*, SCFA), mikrobiota jelitowa wytwarza wszystkie witaminy z grupy B, witaminę K, jest też zaangażowana w syntezę niezbędnych aminokwasów oraz bierze udział w biotransformacji żółci. Drobnoustroje jelitowe wytwarzają też neuroprzekazniki takie jak acetylocholinę, kwas γ -aminomasłowy (ang. γ -aminobutyric acid, GABA) i serotoninę,

wpływając tym samym na homeostazę ośrodkowego układu nerwowego [67].

Układ pokarmowy, a konkretnie wyściełająca go błona śluzowa, stanowi punkt kontaktu ze światem zewnętrznym i przez to z drobnoustrojami patogennymi [24]. Mikrobiota jelitowa bierze udział w immunomodulacji jelit w połączeniu z wrodzonym i nabytym układem immunologicznym [33]. Układ immunologiczny błony śluzowej jelit złożony jest z trzech struktur: kępek Peyera, blaszki właściwej i nabłonka. Pierwszą linię obrony stanowi warstwa śluzu znajdująca się na powierzchni komórek nabłonkowych [71]. Śluz jelita grubego można podzielić na śluz luźny, znajdujący się w świetle jelita oraz śluz przylegający ściśle do błony śluzowej. W okrężnicy zewnętrzna warstwa śluzu jest miejscem występowania bakterii, natomiast wewnętrzna warstwa śluzu jest dla nich niedostępna. W jelicie cienkim występuje pojedyncza warstwa śluzu, który ma właściwości dyfuzyjne, a bakterie znajdują się w separacji od nabłonka jelit co gwarantują związki przeciwbakteryjne [36]. Komórki Panetha zlokalizowane u podstawy krypt jelitowych biorą udział we wrodzonej odpowiedzi jelitowej poprzez wytwarzanie peptydów przeciwdrobnoustrojowych. Białka przeciwdrobnoustrojowe odgrywają w jelicie cienkim ważną rolę ochronną, ze względu na fakt przepuszczalności śluzu [33, 71]. Kolejną barierę układu odpornościowego błony śluzowej jelit tworzą komórki nabłonkowe, które są zaangażowane bezpośrednio w nadzór immunologiczny jelit. Komórki nabłonkowe, poza zaangażowaniem w bezpośrednią ochronę, zdolne są do produkcji cytokin i chemokin, wysyłając w ten sposób sygnały do układu odpornościowego błony śluzowej jelit [71]. Komórki dendrytyczne odpowiadają za umiejętność układu odpornościowego do identyfikowania i eliminowania patogenów. Mikrobiota jelitowa jest zdolna do aktywacji jelitowych komórek dendrytycznych, te

z kolei motywują komórki plazmatyczne do ekspresji sekrecyjnych IgA (sIgA). Znajdująca się pod nabłonkiem jelit blaszka właściwa składa się z limfocytów B i T [71]. Wykazano, że komensalne mikroorganizmy jelitowe są zdolne do kształtowania odpowiedzi limfocytów T i regulatorowych receptorów (ang. *T cell receptor*, Treg), które są niezbędne do obrony przed patogenami. Komórki Treg mogą przeciwdziałać niewłaściwym odpowiedziom komórek T skierowanym na bakterie komensalne. Okazuje się, że szczep *Bifidobacterium infantis* 35624 podawany zdrowym osobom, powodować może wzrost liczby limfocytów T Foxp3 i zwiększone wydzielanie IL-10 z jednojądrzastych komórek krwi obwodowej [44].

Mikrobiota występująca w jelicie grubym jest zaangażowana w trawienie resztek pokarmowych, które nie są możliwe do strawienia we wcześniejszych odcinkach układu pokarmowego [24]. Polisacharydowe ściany komórkowe roślin, skrobia oporna, oligosacharydy oraz endogenna mucyna to substraty fermentacji bakteryjnej [49]. Na drodze fermentacji węglowodanów przez mikrobiotę jelitową powstają związki takie jak wodór, dwutlenek węgla, metan oraz krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe: maślan, octan, propionian [24, 73]. Bakterie jelitowe zdolne do produkcji SCFA to *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Roseburia* i *Prevotella*. [85]. Maślan, poza tym, że stanowi główne źródło energii dla komórek nabłonka jelita cienkiego i grubego, odpowiednio dla enterocytów i kolonocytów, wykazuje działanie przeciwnowotworowe. Ponadto reguluje ekspresję 5-20% genów człowieka [49]. Maślan posiada również właściwości przeciwzapalne, oraz co istotne, może wpływać na skład śluzu poprzez indukowanie procesu wytwarzania mucyny [44]. SCFA są inhibitorami deacetylazy histonowej i ligandami receptorów sprzężonych z białkiem G, działają zatem

jako cząsteczki sygnałowe. Propionian i maślan mogą wywierać wpływ na mechanizmy sygnalizacji komórkowej przez zmiany wewnątrzkomórkowego poziomu potasu. SCFA są ważne dla rozwoju komórek układu odpornościowego w szpiku kostnym człowieka oraz wpływają na przemieszczanie się tych komórek do dalej położonych narządów i tkanek. Do kolejnych znaczących ról SCFA należą: zaangażowanie w proliferację i różnicowanie komórek, wpływ na utrzymanie integralności bariery krew-mózg, zmniejszanie ogólnoustrojowego stanu zapalnego. SCFA stanowią również element komunikacji jelitowo-mózgowej. Regulują poziom ekspresji 5-hydroksylazy tryptofanu oraz hydroksylazy tyrozynowej, która bierze udział w biosyntezie takich związków jak dopamina, adrenalina i noradrenalina [49, 67, 79, 85].

Mikrobiota jelitowa bierze udział w dwukierunkowej komunikacji w obrębie osi jelita-mózg. Komunikacja ta zachodzi z udziałem jelitowego układu nerwowego, autonomicznego układu nerwowego i obejmuje sygnalizację neuroendokrynną, neuroimmunologiczną i metaboliczną. Nerw błędny, metabolity tryptofanu, SCFA i peptydoglikan, to najważniejsze elementy ścieżek jelita-mózg. Drobnoustroje jelitowe modulują neuroprzekąźnictwo serotoninergiczne, noradrenergiczne, dopaminergiczne, glutaminergiczne i GABA-ergiczne, odgrywając znaczącą rolę w funkcjonowaniu mózgu. Mikrobiota jelitowa może wpływać między innymi na stężenie serotoniny w mózgu poprzez zaangażowanie w kontrolę stężenia tryptofanu, który jest prekursorem serotoniny [77]. Mikrobiom jelitowy odgrywa ważną rolę w kształtowaniu mózgu wpływając na takie procesy jak między innymi, mielinizacja kory przedczołowej czy plastyczność neuronów [20].

Mikrobiota jelitowa spełnia zatem ważne dla organizmu człowieka funkcje metaboliczne, odpornościowe, neurobe-

hawioralne i odżywcze [33, 73]. Mikroorganizmy jelitowe charakteryzują się zdolnością do syntezy wielu bioaktywnych substancji, które przesyłając sygnały do odległych narządów, wpływają na rozmaite układy i przez to na zdrowie człowieka. Skomplikowane interakcje między drobnoustrojami zamieszkującymi jelita, a tkankami gospodarza prowadzą do powstawania osi między jelitami, a innymi narządami i tak wyróżnić można, poza wspomnianą wcześniej osią jelito-mózg, osi jelito-nerki, osi jelito-wątroba, osi jelito-kość, osi jelito-tkanka tłuszczowa, osi jelito-oko, osi jelito-tarczycy, a także osi jelito-skóra [1, 42, 68, 86].

Dysbioza jelitowa

W stanie zdrowia mikrobiota jelitowa bierze udział w procesach takich jak trawienie, synteza witamin, dojrzewanie komórek nabłonka, rozwój układu odpornościowego człowieka oraz odgrywa fundamentalną rolę w mechanizmach obrony przed infekcją [67]. Dysbioza jelit jest stanem zaburzenia jakościowego i/lub ilościowego składu oraz funkcji mikrobioty jelitowej i charakteryzuje się zaburzeniem relacji mikroorganizmów z organizmem człowieka [4, 43]. W stanie dysbiozy mikroorganizmy patogenne, występujące zazwyczaj w małych ilościach, zaczynają dominować nad mikroorganizmami pożytecznymi. Zmiany te mogą różnić się w zależności od osoby i przypadku klinicznego, bywają też charakterystyczne dla określonej choroby [4]. Dysbioza może powodować defekty w warstwie nabłonka jelitowego, zwiększając jego przepuszczalność i powodując zaburzenia równowagi immunologicznej. Zmieniony skład jakościowy i/lub ilościowy mikroorganizmów może wpływać na zaburzenie roli sygnalizacyjnej, którą mikrobiota pełni poprzez wytwarzanie ważnych dla zdrowia metabolitów [83]. Wyniki badań wskazują, że zaburzona produkcja SCFA jest związana ze zwiększonym ryzykiem

rozwoju schorzeń mózgu oraz chorób neurodegeneracyjnych, związanych często są ze zmianami mikrobiomu jelitowego [85]. Dysfunkcyjna bariera jelitowa umożliwia przedostawanie się metabolitów drobnoustrojów oraz bakterii poza światło jelita [83].

Czynniki wpływające na mikrobiotę jelitową

Opisując czynniki wpływające na mikrobiotę jelitową, warto zacząć od samego początku, czyli od życia płodowego. W ostatnich latach w publikacjach naukowych trwa dyskusja na temat tego, w którym momencie po raz pierwszy następuje zasiedlenie jelit człowieka przez mikroorganizmy. Powszechnie akceptowany jest pogląd, według którego człowiek po raz pierwszy ma kontakt z drobnoustrojami podczas porodu i to właśnie wtedy następuje pierwsza kolonizacja jego jelit. Istnieje jednak hipoteza, że płód ludzki w warunkach zdrowia ma kontakt z mikrobiotą matczyną jeszcze przed urodzeniem. Niedawne doniesienia naukowe wskazują, że materiał genetyczny bakterii jest obecny w smółce noworodków i płynie owodniowym [52, 80]. Z drugiej jednak strony dowody potwierdzające tę hipotezę pozostają niejasne, ze względu na odmienne wyniki badań innych autorów. Mimo to, twórcy jednej z publikacji słusznie zauważają, że nawet jeśli hipoteza ta nie jest prawdziwa, a kolonizacja wewnątrzmaciczna jelit noworodków odbywa się tylko w określonych warunkach, istotne jest poznanie tego procesu, dla lepszego zrozumienia zdrowia matki, płodu i noworodka [52]. Może to być istotne również w odniesieniu do chorób skóry, ponieważ wiadome jest, że zmieniona mikrobiota jelitowa występująca we wczesnym okresie życia jest związana z rozwojem AZS u dzieci. Jeśli zatem prawdą okazałoby się, że transmisja drobnoustrojów z matki na dziecko

odbywa się już w czasie życia płodowego, zrozumienie w jaki sposób wpływa to na dalszy rozwój mikrobioty dziecka, oraz jakie czynniki mają na to wpływ, mogłoby okazać się ważne dla pełniejszego zrozumienia patogenyzy AZS.

Szacuje się, że mikrobiota jelitowa kształtuje się do około 3 roku życia, później następuje jej stabilizacja [19]. Przez pierwsze 1000 dni licząc od porodu występuje największa podatność na zaburzenia mikrobioty jelitowej, ale też największe możliwości jej modulacji za pomocą różnych interwencji terapeutycznych. Czynniki mające wpływ na rozwój mikrobioty jelitowej to między innymi sposób porodu i karmienia. Mikrobiota jelitowa zdrowego noworodka w zależności od sposobu porodu przypomina mikrobiotę jelit, pochwy lub skóry matki. Mikrobiota jelitowa niemowląt karmionych piersią jest obfita w gatunki związane z metabolizmem oligosacharydów mleka ludzkiego (HMO). Około 25-30% mikrobioty jelitowej dziecka pochodzi z mleka matki [66]. Karmienie piersią w porównaniu do karmienia mieszką mlekozastępczą, skutkuje obecnością większej ilości *Bifidobacterium* w jelitach dzieci. U niemowląt karmionych mieszką zaobserwowano zmniejszenie różnorodności mikrobioty jelitowej, co było związane z większym ryzykiem wystąpienia między innymi AZS w przyszłości [96]. W okresie karmienia piersią nie bez znaczenia w odniesieniu do mikrobiomu jelitowego dziecka jest sposób odżywiania się matki [74]. Wprowadzenie pokarmów stałych do diety niemowlęcia powoduje dynamiczny wzrost różnorodności zarówno funkcjonalnej jak i strukturalnej mikrobioty jelitowej, która zaczyna przypominać mikrobiotę jelitową dorosłego człowieka [66]. Chociaż mikrobiom u osób dorosłych jest bardziej zróżnicowany, okazuje się, że mikrobiom jelitowy dzieci jest bogatszy w gatunki niezbędne do ich prawidłowego rozwoju [3].

Dieta jest jednym z najważniejszych, ale też najlepiej udokumentowanych regulatorów mikrobiomu jelitowego człowieka. Tak zwana dieta zachodnia, cechuje się bardzo dużym spożyciem cukrów i zbóż rafinowanych, tłuszczu zwierzęcych, przetworzonego mięsa, wysokotłuszczowych produktów mlecznych, alkoholu oraz obniżonym spożyciem warzyw i owoców. Charakterystyczne jest również niskie spożycie błonnika [27, 29]. Wykazano, że dieta zachodnia powoduje obszerne zmiany w mikrobiomie jelitowym i układzie odpornościowym oraz prowadzi do zaburzenia integralności jelit i powodować może zarówno miejscowe jak i ogólnoustrojowe przewlekłe zapalenie [27]. W modelu zwierzęcym wykazano, że krótkotrwałe stosowanie diety zachodniej u myszy wpływało na wystąpienie dysbiozy jelitowej i zapalenia skóry związanego z łuszczycą, w którym pośredniczy interleukina 23 (IL-23). Zasygnalizowano potencjalne możliwości modulacji mikrobiomu jelitowego za pomocą diety jako sposobu kontroli przebiegu łuszczycy [72]. Zachodni sposób odżywiania jest opisywany jako czynnik wpływający na wystąpienie trądziku. Pacjentom z trądzikiem zaleca się spożywanie żywności nieprzetworzonej oraz wybieranie produktów sezonowych i produktów pochodzenia roślinnego, co przedstawiono dalej na rycinie. Po jej prawej stronie znajdują się produkty zalecane u pacjentów z trądzikiem, z lewej strony ukazano niekorzystne zdrowotnie produkty, związane z dietą zachodnią [29] (Ryc. 1).

Dieta śródziemnomorska, w przeciwieństwie do diety zachodniej, jest bogata w różne źródła błonnika, wielonienasycone kwasy tłuszczowe oraz związki takie jak flawonoidy, fitosterole, terpeny i polifenole. Składniki odżywcze, w które obfituje ten rodzaj diety, wpływają na zachowanie równowagi mikrobioty jelitowej i jej metabolitów. Wspierają także



Ryc. 1. Zalecenia dotyczące diety u pacjentów z trądzikiem [29]

integralność bariery jelitowej i równowagę immunologiczną [27].

Probiotyki definiuje się jako mikroorganizmy, które przyjmowane w odpowiednich ilościach przynoszą korzyści zdrowotne [53]. Probiotyki mogą wykazywać swoje działanie poprzez konkurencję z patogenami, wzmacnianie bariery jelitowej, wpływanie na poziom witamin i SCFA, działanie przeciwzapalne bądź też modulację układu odpornościowego [22]. Wykazano pozytywne działanie probiotyków u pacjentów ze schorzeniami skóry [82].

Przeszczep mikrobioty kałowej to procedura medyczna, która jest wykonywana w celu modyfikacji mikrobioty jelitowej. Mikrobiota kałowa jest przeszczepiana od zdrowej osoby do osoby chorej [22]. Przeszczep mikrobioty kałowej (FMT) jest obecnie akceptowaną procedurą w przypadku zakażenia *Clostridium difficile* [82]. Koncepcja wykorzystywania tej metody wiąże się z wieloma problemami ponieważ mimo szybko rosnącej

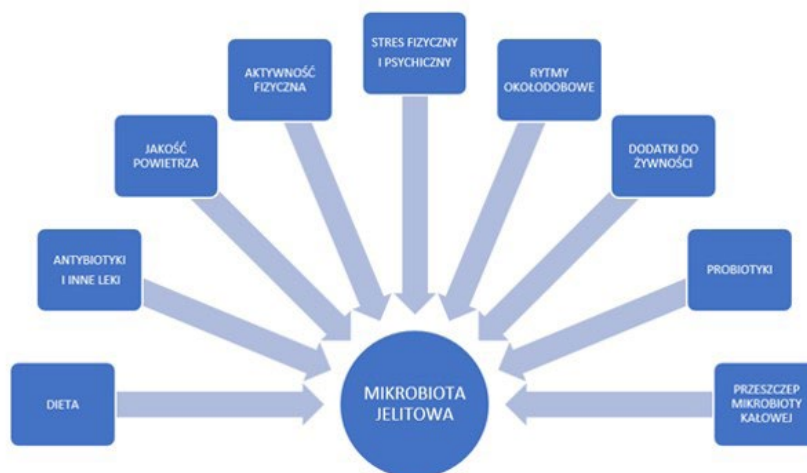
wiedzy na temat mikrobioty jelitowej, nadal wiele zależności łączących ją z człowiekiem pozostaje niejasnych. Okazuje się że przeszczep mikrobioty kałowej może wpływać na stan kliniczny osób cierpiących na stwardnienie rozsiane czy autyzm. Lista chorób, przy których wykazano skuteczność tej terapii rośnie [22]. W odniesieniu do chorób skóry, u ludzi udokumentowano wykonanie

FMT u osób cierpiących między innymi na AZS, co omówione zostanie w dalszej części pracy [50].

Na mikrobiotę jelitową oprócz wyżej wymienionych czynników wpływają również inne czynniki. Należą do nich między innymi aktywność fizyczna, stosowanie dodatków do żywności, zaburzenie rytmów okołodobowych, stosowanie antybiotyków i innych leków, stres fizyczny oraz psychiczny, a także jakość powietrza [74] (Ryc. 2).

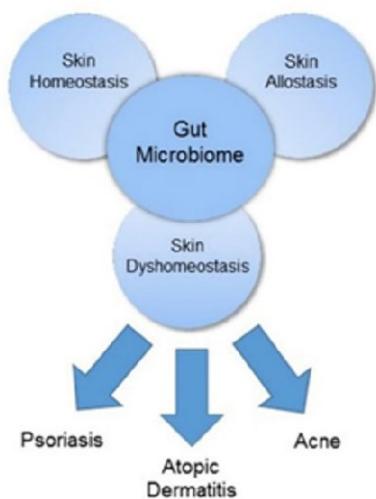
Oś jelito-skóra

Oś jelito-skóra to pojęcie odnoszące się do dwukierunkowego połączenia między jelitami a skórą, w którym mikrobiota jelitowa odgrywa wiele rozmaitych funkcji. Zaburzenia różnych szlaków osi jelito-skóra są obecnie rozpatrywane jako jedne z przyczyn występowania wielu schorzeń skóry [60, 91]. Wzajemna relacja skóry i jelit może dziwić ze względu na to, że są to odległe od siebie narządy, ale z drugiej strony bariera jelitowa oraz skórna mają ze sobą wiele wspólnego. Jelita i skóra są podobne pod względem pełnionych funkcji. Oba narządy są mocno unerwione i unaczynione oraz oba są niezbędne dla funkcjonowania układu odpornościowego oraz neuroendokrynnego. Skóra jest narządem stykającym się ze środowiskiem zewnętrznym, jednak



Ryc. 2. Czynniki wpływające na mikrobiotę jelitową [22, 74]

również wewnątrz organizmu ma kontakt ze środowiskiem zewnętrznym poprzez powierzchnię jelit. Mikrobiom jelitowy, jako główny regulator osi jelitowo-skinowej, może przyczyniać się do powstawania atopowego zapalenia skóry, łuszczycy i trądziku [68] (Ryc. 3).



Ryc. 3. Mikrobiom jelitowy jako główny regulator osi jelito-skinowej [68]

Komunikacja w obrębie osi jelito-skinowej obejmuje szlaki immunologiczne, neuroendokrynne, nerwowe i metaboliczne, a mikrobiom jelitowy może wpływać na oś jelitowo-skinową zarówno w sposób pośredni, jak i bezpośredni [1, 3, 43]. Na istnienie wzajemnych relacji pomiędzy przewodem pokarmowym a skórą zwracali uwagę już w 1930 roku dermatolodzy John H. Stokes i Donald M. Pillsbury. Naukowcy ci zauważyli, że istnieje związek pomiędzy występowaniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych w połączeniu z depresją i chorobami skóry. Dało to początek rozważaniom na temat istnienia osi jelita-mózg-skin [6]. Pomimo wielu niejasności i znaków zapytania, przybywa dowodów naukowych na istnienie związku między zdrowiem przewodu pokarmowego a homeostazą skóry i mózgu [82, 90].

Oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (ang. hypothalamic-pituitary-adrenal axis,

HPA) i mikrobiota jelitowa są uważane za najważniejsze składowe osi jelita-mózg-skin [90]. Oś HPA to główny układ neuroendokrynni biorący udział w regulacji rozmaitych procesów zachodzących w organizmie. HPA w odpowiedzi na stresory fizyczne, takie jak m.in. infekcje oraz na stresory psychiczne, zapewnia odpowiednie na nie reakcje [23, 45]. Podczas stresu w podwzgórzu uwalniane zostają główne regulatory osi HPA, kortykoliberyna (ang. corticotropin-releasing hormone, CRH) oraz wazopresyna. CRH stymuluje wydzielanie adrenokortykotropiny (ang. adrenocorticotrophic hormone, ACTH) z przedniego płata przysadki do krążenia wrotnego przysadki, poprzez naczynia łączące krążenie wrotne z krążeniem ogólnoustrojowym. ACTH z kolei indukuje wydzielanie glikokortykoidów z kory nadnerczy. Glikokortykoidy, między innymi kortyzol, wpływają na wiele funkcji organizmu i przygotowują jednostkę do radzenia sobie ze stresorami metabolicznymi, fizycznymi oraz psychicznymi. [47, 90].

Rolą układu immunologicznego jest rozpoznanie zagrożenia i rozróżnienie obcych komórek od własnych. Wrodzony układ odpornościowy jako pierwszy ma kontakt z antygenem, a adaptacyjny układ immunologiczny po zidentyfikowaniu antygeny wyzwała specyficzną odpowiedź. Oś HPA zarządza działaniem układu odpornościowego oraz działaniem autonomicznego układu nerwowego [75]. Okazuje się, że zarówno mikrobiota jelitowa zdolna jest do manipulowania aktywnością osi HPA jak i stres może wpływać na mikrobiotę jelitową [14, 23]. Stres występujący we wczesnym okresie życia prowadzi do zwiększenia się aktywności wrodzonego układu odpornościowego i obniżenia odporności nabytej, wpływa ponadto na takie obszary mózgu jak ciało migdałowate, hipokamp, kora przedczołowa. Obszary te biorą udział w modulacji osi HPA [23]. W badaniach z udziałem gryzoni wykazano, że myszy

całkowicie pozbawione drobnoustrojów (germ-free) wykazują znacznie większą aktywność osi HPA w odpowiedzi na stresor, w porównaniu do gryzoni pozbawionych określonych drobnoustrojów (SPF) [47]. Ta nadmierna reakcja osi HPA jest możliwa do częściowego cofnięcia poprzez kolonizację jelit gryzoni germ-free, drobnoustrojami gryzoni SPF [47], ale kolonizacja jelit dorosłych gryzoni okazuje się nieskuteczna. Wskazuje to na istnienie krytycznego okna czasowego, w którym obserwuje się podatność na skutki interakcji drobnoustroje-gospodarz, pokazując jednocześnie jak duże znaczenie dla rozwoju i funkcjonowaniu odpowiedniej odpowiedzi na stres ma mikrobiota jelitowa [14, 47]. Reakcje stresowe związane z wydzielaniem kortyzolu mogą prowadzić do zmian w mikrobiomie jelitowym i w związku z tym powodować zmiany przepuszczalności bariery jelitowej, co z kolei wiązać się może z aktywacją układu odpornościowego, a to wszystko w konsekwencji może wpływać na zmianę reakcji na stres [83, 89]. Z drugiej strony aktywacja osi HPA może nastąpić przez zwiększoną przepuszczalność jelit i wynikający z dysbiozy stan zapalny [23]. Dysbioza jelit i powodowana przez nią nieszczelność bariery jelitowej, jak wiadomo, może być skutkiem działań innych czynników niż stres psychiczny [48]. Zaburzenie osi HPA obserwuje się w wielu schorzeniach skóry, a schorzenia skóry współwystępują często z zaburzeniami takimi jak na przykład depresja [90]. U ludzi stosowanie określonych szczepów psychobiotycznych wpływa na obniżenie poziomu stresu oraz na zmniejszenie odczuwania lęku i objawów depresji [12].

Glikokortykoidy są istotne dla procesów regulacyjnych układu odpornościowego i wytwarzane są nie tylko w nadnerczach, ale też w skórze, mózgu i jelitach. Skóra jest zdolna do wytwarzania enzymów związanych z syntezą steroidów oraz wytwarza między

innymi CRH, ACTH, katecholaminy, serotoninę, N-acetylo-serotoninę, histaminę, melatoninę, β -endorfiny, melanotropinę, TSH, TRH, opioidy, kannabionoidy. Tworzenie tych związków w skórze oraz sekwencje reakcji, w których pośredniczą receptory są adekwatne do działania osi HPA, co pokazuje, że w skórze istnieje obwodowa oś zbliżona do osi HPA. Podkreśla się rolę nieprawidłowości w pozanadnerzycowej produkcji glikokortykosteroidów w patofizjologii chorób skóry takich jak łuszczyca i atopowe zapalenie skóry [76, 45, 75]. Skóra w odpowiedzi na stresory jest zdolna do aktywowania zarówno lokalnej, jak i centralnej osi HPA. Sygnalizacja odbywa się przez nerwy czuciowe lub humoralną odpowiedź immunologiczną [75].

Wiele wskazuje na to, że mikrobiom jelitowy wpływa również na mikrobiom skóry. SCFA – propionian, octan i maślan – odgrywają znaczącą rolę w określaniu dominacji pewnych mikroorganizmów zamieszkujących skórę, które następnie oddziałują na skórne mechanizmy obronne [68]. W badaniu pilotażowym przeprowadzonym w Polsce wykazano, że mikrobiota jelitowa jest związana z mikrobiotą skóry u niemowląt chorujących na AZS i alergię pokarmową. Było to pierwsze badanie, które oceniało jednocześnie mikrobiom jelitowy i skórny w przebiegu chorób atopowych i alergii pokarmowej [48].

Istnienie osi jelito-skóra oraz rolę mikrobiomu jelitowego w komunikacji w obrębie tej osi, potwierdza wiele innych badań. Na przykład w badaniu klinicznym z udziałem osób dorosłych, wykazano wpływ przyjmowania szczepu *Lactobacillus plantarum* HY7714 na poprawę elastyczności skóry i zwiększenie jej nawilżenia. Choć mechanizmy związane z drogami komunikacji w obrębie osi jelito-skóra nie zostały jeszcze dokładnie poznane, w świetle obecnej wiedzy wszystko wskazuje na

to, że jest to obiecujący kierunek badań w odniesieniu do występowania schorzeń skóry [68].

Mikrobiota jelitowa w patofizjologii atopowego zapalenia skóry

AZS jest oporną na leczenie, często występującą chorobą o skomplikowanej i wieloczynnikowej patogenecie. Schorzenie to charakteryzuje się występowaniem zaburzeń bariery naskórkowej, dysfunkcją układu odpornościowego, stanem zapalnym, uporczywym świądem i suchością skóry [58]. U chorych na AZS występuje zaburzenie równowagi pomiędzy komórkami Th1 i Th2, z dominacją Th2. Powoduje to zwiększenie poziomu immunoglobuliny E oraz interleukin prozapalnych [53]. Sugeruje się, że AZS jest chorobą ogólnoustrojową ze względu na występowanie ogólnego zapalenia u osób nią dotkniętych [84]. AZS dotyka 17%–20% populacji pediatrycznej. U 45% dzieci choroba zaczyna się w pierwszych 6 miesiącach życia, a u 85% chorych objawia się do 5 roku życia. Obecnie wiadome jest, że tylko u połowy chorych, AZS ustępuje w wieku dorosłym. Świadczy to o przewlekłym charakterze tego schorzenia [59]. Prawie 20% wszystkich przypadków uznaje się za umiarkowane lub ciężkie, powodujące pogorszenie jakości życia, obciążenie psychiczne, społeczne i finansowe [50]. Przebieg choroby różni się pomiędzy osobami, a w tym kontekście znaczenie ma między innymi wiek zachorowania [53]. Utrzymywanie się AZS we wczesnym dzieciństwie jest uznawane za jeden z czynników ryzyka wystąpienia tego schorzenia u młodzieży i pojawienia się marszu atopowego [59]. AZS może współistnieć z nietolerancjami i alergiami pokarmowymi. Przyczyn AZS upatruje się w predyspozycjach genetycznych, czynnikach immunologicznych oraz środowiskowych, a szczególnie w ostatnich latach w dysbiozie jelitowej oraz skórnej [53].

Interakcje między mikrobiomem a organizmem człowieka wpływają na regulację dojrzewania układu odpornościowego i między innymi z tego względu mogą odgrywać istotną rolę w rozwoju AZS. W badaniu podłużnym monitorowano rozwój mikrobioty jelitowej dzieci i jego związek z rozwojem AZS, alergii i astmy w przyszłości. Próbkę kału pobierano od dzieci w 5, 13, 21 i 31 tygodniu po porodzie oraz raz w wieku szkolnym. Dzieci były obserwowane pod kątem rozwoju AZS do trzeciego roku życia. Wykazano, że zmiany różnorodności i składu mikrobioty jelitowej poprzedzają wystąpienie AZS [25]. Wpływ mikrobiomu jelitowego na rozwój AZS u dziecka może rozpocząć się jeszcze przed jego pojawieniem się na świecie, ponieważ zaburzenia mikrobiomu jelitowego matki mogą być związane ze słabym rozwojem układu odpornościowego niemowlęcia i większym ryzykiem wystąpienia AZS. Okazuje się, że nieobecność bakterii *Akkermansia muciniphila* u matek i dzieci wiąże się z pojawieniem się i rozwojem AZS. Do takiego wniosku doszli autorzy po przeprowadzeniu badania prospektywnego, w którym wzięły udział pary matek z dziećmi. Do badania włączono dziewięć zdrowych niemowląt i sześć niemowląt z AZS oraz ich matki. U dzieci z AZS oraz u ich matek zaobserwowano brak występowania *Akkermansia muciniphila* w mikrobiomie jelitowym. Bakteria ta została wykryta w tym badaniu tylko u zdrowych niemowląt i ich matek. Brak *Akkermansia muciniphila* w mikrobiomie jelitowym dzieci z AZS wykazano też w kilku innych eksperymentach [81]. W badaniu, w którym porównano skład i funkcjonalne geny mikrobiomu jelitowego dzieci pod kątem utrzymywania się AZS do 2 roku życia, większa liczba *Akkermansia muciniphila* została wykryta u dzieci z przemijającym AZS w porównaniu do grupy kontrolnej oraz dzieci z przewlekłą postacią choroby. Ponadto w tym samym badaniu wykaza-

no, że u dzieci z utrzymującym się AZS, liczebność *Streptococcus* była większa, a *Clostridium* mniejsza w porównaniu do zdrowych dzieci. Wyniki te wskazują na to, że równowaga w występowaniu wymienionych wyżej bakterii w jelitach we wczesnym okresie życia wiąże się z przebiegiem AZS [59]. U starszych dzieci z AZS również obserwuje się zmiany związane z liczebnością *Akkermanisia muciniphila* w mikrobiomie jelitowym. Wykazano, że pacjenci z AZS w wieku 5 i 12 lat przejawiają niższą częstość występowania tej bakterii niż zdrowe dzieci w tym samym wieku [95].

Metabolity bakteryjne również okazują się nie być bez znaczenia w odniesieniu do AZS. Wykazano na przykład, że niższe poziomy SCFA korelują z rozwojem AZS u niemowląt. Ponadto liczebność *Coprococcus eutactus*, bakterii wytwarzających maślan, jest wyższa u zdrowych niemowląt i u dzieci z łagodnym przebiegiem AZS, niż u niemowląt z ciężką postacią choroby. Sytuację tę tłumaczy fakt, że zmiany mikrobiomu jelitowego oddziałują na równowagę układu odpornościowego przez wytwarzanie metabolitów, co może powodować stan zapalny. Powyższe odkrycia mogą się okazać niezwykle przydatne do przewidywania czy AZS, które rozwinęło się we wczesnym okresie życia, będzie się utrzymywać u dziecka w przyszłości [59]. Różnice w poziomach SCFA w kale niemowląt z AZS i zdrowych niemowląt mogą stanowić brakujące ogniwo łączące mikrobiotę jelitową i układ odpornościowy błon śluzowych z rozwojem tej choroby. Pełne zrozumienie roli SCFA może zaowocować lepszym zrozumieniem mechanizmów związanych z działaniem bakterii probiotycznych.

Interesujące jest możliwe powiązanie pomiędzy zakażeniem glistą ludzką a patofizjologią AZS. Sugeruje się, że interakcje pasożytów z innymi reprezentantami mikrobioty jelitowej obejmują szereg skomplikowanych, wzajemnie powiązanych oddziaływań. Wykazano,

że glista ludzka wchodząc w interakcje z mikrobiotą zmienia jej skład [64]. Opisano dwa przypadki ustąpienia AZS po zastosowaniu leków przeciwpasożytniczych. Autorzy obu prac donoszą, że leczenie przeciwpasożytnicze u pacjentów z AZS może skutkować całkowitą regresją choroby [56, 63]. Pierwszy przypadek dotyczy 12 letniej pacjentki, która od wczesnego dzieciństwa cierpiała na AZS oraz astmę. Standardowe leczenie AZS nie przynosiło rezultatów. Po stwierdzeniu eozynofilii, wykonano u pacjentki badanie swoistego IgE przeciwko glistce ludzkiej, którego wynik okazał się dodatni. Po zastosowaniu terapii przeciwpasożytniczej zmiany skórne zaczęły ustępować [63]. Kolejny przypadek jest związany z wyleczeniem 1,5 rocznego pacjenta, który pierwsze objawy AZS miał już w pierwszym tygodniu życia. Chłopiec cierpiał na ciężką postać AZS, oporną na leczenie. Wykonano u niego badanie w kierunku glisty ludzkiej, którego wynik był dodatni, po czym zastosowano leczenie przeciwpasożytnicze. Terapia poskutkowała całkowitym i trwałym usunięciem objawów skórnych. W trzy lata po leczeniu chłopiec nie przejawiał objawów AZS [56]. Z uwagi na powyższe wyniki niewątpliwie wskazane są dalsze badania, które pozwoliłyby wyjaśnić związek glistnicy z występowaniem AZS.

W wielu badaniach sprawdzano skuteczność wykorzystania probiotyków zarówno w prewencji, łagodzeniu objawów, jak i leczeniu AZS. W randomizowanym badaniu, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kobietom (w ciągu 6 ostatnich tygodni ciąży) oraz dzieciom z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku choroby alergicznej (od urodzenia, przez 12 miesięcy), podawano mieszankę probiotyczną. Obserwacje prowadzono następnie do 6 roku życia dziecka, zwracając uwagę na kliniczne objawy AZS, na alergie i poziom przeciwciał IgE oraz na występowanie alergicznego nieżytu nosa i astmy. W próbkach

kału dzieci, u których rozwinęło się AZS stwierdzono niższe ilości SCFA, bursztynianu, fenyloalaniny i alaniny, a wyższe stężenie glukozy, galaktozy, mleczanu i laktozy w porównaniu do dzieci bez AZS. W badaniu zaobserwowano, że podawanie wielogatunkowego probiotyku prowadzi do zwiększenia poziomu SCFA i mleczanu oraz do zmniejszenia ilości laktozy i bursztynianu w porównaniu do grupy placebo, co tłumaczyć może ochronny wpływ przed wystąpieniem AZS, po zastosowaniu mieszanki probiotycznej [39]. Wykazano, że probiotyki stosowane u kobiet w ciąży i/lub niemowląt mogą być skuteczną metodą zapobiegania wystąpieniu AZS u dzieci, a probiotyki stosowane u dorosłych osób z AZS łagodzą objawy choroby zmniejszając świąd i wpływając na poprawę wskaźnika SCORAD [9, 34, 78].

W publikacji autorstwa Jacoba Mashiaha i wsp. z 2021 roku, doniesiono o efektach terapeutycznych przeszczepu mikrobioty kałowej przeprowadzonego u dorosłych pacjentów z AZS, o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Czterokrotnie wykonana procedura spowodowała znaczną poprawę stanu klinicznego pacjentów w porównaniu do stanu wyjściowego. Podczas obserwacji nie odnotowano żadnych działań niepożądanych [50]. Procedura przeszczepu mikrobioty kałowej zapewne jeszcze długo nie będzie rekomendowaną formą leczenia AZS, ponieważ potrzebne są dalsze badania. Wyniki te są jednak niezwykle istotne ponieważ dobitnie podkreślają rolę mikrobioty jelitowej w patofizjologii tego schorzenia.

Mikrobiota jelitowa w patofizjologii łuszczycy

Łuszczyca to powszechna, przewlekła choroba ogólnoustrojowa i autoimmunologiczna, dotykająca 1–3% światowej populacji [10, 15]. W przebiegu łuszczycy, oprócz zaburzeń skórnych,

obserwuje się nieprawidłowości w działaniu układu sercowo-naczyniowego, zaburzenia homeostazy insuliny i metabolizmu lipidów. Na skórze objawia się zgrubieniami, łuszczącymi się plamami, którym towarzyszy świąd [90, 91]. Stany współistniejące z łuszczycą to schorzenia sercowo-naczyniowe, nadciśnienie, otyłość, zespół metaboliczny oraz nieswoiste zapalenie jelit [55]. Na rozwój łuszczycy mają prawdopodobnie wpływ czynniki genetyczne, środowiskowe i immunologiczne. Patogeneza łuszczycy związana jest z interakcjami pomiędzy nabytą i wrodzoną odpowiedzią immunologiczną [35]. Ponadto utrzymujący się stan zapalny prowadzi do niekontrolowanej proliferacji i zaburzeń różnicowania keratynocytów. Wiele wskazuje na to, że nieprawidłowości w działaniu osi jelito-skóra i/lub osi jelito-mózg-skóra, w których funkcjonowaniu mikrobiota jelitowa odgrywa niebagatelną rolę, przyczyniają się do rozwoju łuszczycy [35, 91].

Przeprowadzono badanie prospektywne obejmujące grupę 52 pacjentów z łuszczycą plackowatą, którzy zgłosili się do poradni dermatologicznej w 2014 roku. Łuszczycę zdiagnozowano u tych osób na podstawie objawów klinicznych, wyników laboratoryjnych i/lub histologicznych. Od każdego z uczestników badania pobrano próbkę krwi obwodowej celem oceny podstawowych parametrów biochemicznych, oraz w celu wykrycia w niej fragmentów bakteryjnego DNA. Od pacjentów pobrano również próbkę kału w celu analizy mikrobiomu jelitowego. Nie wykazano znaczących różnic w składzie bakterii jelitowych u osób, u których wykryto fragmenty bakteryjnego DNA we krwi w stosunku do osób, u których go nie wykryto. Okazało się natomiast, że populacja bakterii jelitowych, zidentyfikowana w grupie osób z brakiem stwierdzonej translokacji bakterii, zawiera się w populacji związanej z taką translokacją. Fakt ten umożliwił zidentyfikowanie „rdzeniowego

mikrobiomu” występującego w łuszczycy. Określono go na poziomie rodzaju, na podstawie średnich wartości związanych z bakteriami wykrytymi u każdego pacjenta, oraz mediany wszystkich pacjentów. Skład bakteryjny uczestników badania porównano następnie z danymi 300 zdrowych osób, pochodzącymi ze zbioru danych *Human Microbiome Project*. Zaobserwowano wyraźne różnice w składzie bakterii jelitowych pomiędzy grupą osób zdrowych, a grupą badanych. Wyniki tych badań sugerują, że istnieje charakterystyczny „mikrobiom łuszczycowy”, różniący się znacznie od mikrobiomu osób zdrowych oraz, że translokacja bakterii w łuszczycy nie jest związana z żadną konkretną grupą bakterii. Dane pochodzące z badania udostępnione są przez autorów do publicznego wglądu w Internecie [15]. Opisane badanie nie jest jedynym, którego celem było wykazanie różnic w składzie bakterii jelitowych u pacjentów z łuszczycą w porównaniu ze zdrowymi osobami.

W Chinach przeprowadzono badanie, w którym uczestniczyło 30 pacjentów z diagnozą łuszczycy, w tym 24 osób z łuszczycą zwyczajną i 6 osób z łuszczycą krostkową. Oprócz porównania składu mikrobioty jelitowej pomiędzy grupą chorych i zdrowych osób, porównano również mikrobiotę jelitową pacjentów z łuszczycą krostkową i łuszczycą zwyczajną. W badaniu uwzględniono również korelacje między mikrobiotą jelitową, a wskaźnikami powiązаныmi ze stanem zapalnym. Po pierwsze wykazano różnice w różnorodności mikrobioty jelitowej pomiędzy pacjentami z łuszczycą a zdrowymi osobami. Redukcja liczebności *Lachnospiraceae*, zwiększone proporcje *Veillonellaceae* i *Ruminococcaceae* na poziomie rodziny okazały się charakterystyczne dla pacjentów z łuszczycą uczestniczących w tym badaniu. Ponadto wykazano, że istnieje silna pozytywna korelacja między występowaniem *Phascolarctobacterium* a receptorem interleukiny – IL-2R.

Podkreśla się, że zwiększona liczebność *Phascolarctobacterium* może być uważana za czynnik zaangażowany w odpowiedź zapalną i patogenezę łuszczycy. Liczba efektorowych limfocytów T jest zwiększona we krwi obwodowej pacjentów z łuszczycą, jednocześnie poziom receptora IL-2R, jako markera aktywacji limfocytów T, jest u nich znacznie podwyższony. Poziom cytokin przeciwzapalnych jest zatem związany z obrazem mikrobioty jelitowej u pacjentów z łuszczycą. W badaniu tym wykazano ponadto, że skład mikrobioty jelitowej przejawia określone cechy w zależności od typu łuszczycy [97].

Liczne dane wskazują na to, że zarówno w przebiegu łuszczycy, jak i chorób z nią współistniejących obserwuje się zmniejszenie liczebności bakterii związanych z syntezą SCFA. Dysbioza jelitowa i wywołane nią osłabienie bariery jelitowej oraz zaburzenia funkcjonowania układu odpornościowego skutkują translokacją bakterii poza światło jelita, pobudzeniem układu odpornościowego i powstaniem łuszczycy. Ogólnoustrojowe zapalenie spowodowane dysbiozą jelit może obejmować również stawy. Sądzi się, że jest to istotne w patogeniezie łuszczycowego zapalenia stawów. Zwraca się również uwagę na to, że zaburzony stosunek *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B) obserwowany w łuszczycy może stanowić czynnik predysponujący do rozwoju cukrzycy i otyłości [55]. To może wyjaśniać fakt częstego współwystępowania tych chorób z łuszczycą.

Warto zwrócić uwagę na obserwowaną rolę leczenia ukierunkowanego na mikrobiom w łuszczycy. W przebiegu łuszczycy obserwuje się nadprodukcję cytokin prozapalnych. 6–8 tygodniowa suplementacja szczepem *Bifidobacterium infantis* 35624 jest związana ze zmniejszeniem prozapalnych markerów w osoczu pacjentów z łuszczycą. Dotyczyło to parametrów CRP i TNF- α [28]. W innym badaniu sprawdzono skuteczność podawania pacjentom z łuszczycą

probiotyku wieloszczepowego przez 8 tygodni. Wykazano pozytywny wpływ zarówno na parametry związane ze stanem zapalnym, jak i stresem oksydacyjnym. Suplementacja probiotykiem wpłynęła ponadto na zmniejszenie się objawów choroby [51].

Mikrobiota jelitowa w patofizjologii trądziku

Trądzik pospolity jest często występującą chorobą gruczołów łojowych, która najczęściej dotyczy twarzy. Objawami trądziku są pojawiające się na skórze niezapalne zaskórniki, zapalne grudki, krosty i guzki [91]. Choroba dotyczy około 80-90% nastoletnich pacjentów, zwłaszcza w krajach rozwiniętych [18]. Trądzik o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego występuje u 20% młodych ludzi [94] i charakteryzuje się nadprodukcją sebum oraz mediatorów stanu zapalnego w skórze. Choroba ta częściej występuje u kobiet, natomiast ciężej przebiega u mężczyzn [13, 53]. Wśród czynników przyczyniających się do rozwoju trądziku wymienia się czynniki genetyczne, zaburzenia hormonalne i kolonizację bakteryjną skóry przez *Cutibacterium acnes* [13]. Sugeruje się też, że tak zwana dieta zachodnia wpływając na aktywację sygnałów metabolicznych pochodzących ze składników odżywczych, przyczynia się do patogenezy trądziku [18]. Wpływ żywienia na patogenezę i nasilenie trądziku jest dobrze udokumentowany. Ponadto wiele badań wskazuje na to, że zaburzenia mikrobioty jelitowej przyczyniają się do powstawania zmian trądzikowych [29]. Pacjenci z trądzikiem częściej doświadczają objawów ze strony przewodu pokarmowego takich jak halitoza, refluks żołądkowo-przełykowy, wzdęcia oraz zaparcia. U pacjentów z trądzikiem różowatym znacznie częściej występują choroby związane z przewodem pokarmowym. Dotyczy to celiakii, choroby zapalnej jelit (IBD), zakażenia *Helicobac-*

ter pylori i przerostu bakteryjnego jelita cienkiego [29].

W Chinach przeprowadzono badanie przekrojowe, którego celem było sprawdzenie czy mikrobiota jelitowa jest zmieniona u osób chorujących na trądzik pospolity. W badaniu wzięły udział 43 osoby ze zdiagnozowanym trądzikiem oraz 43 osoby zdrowe, należące do grupy kontrolnej. U osób chorych wykazano zaburzenia stosunku *Bacteroidetes/Firmicutes* (F/B) oraz, podobnie jak w łuszczycy, znacząco zmniejszoną liczbę mikroorganizmów, takich jak: *Clostridia*, *Clostridiales*, *Lachnospiraceae* i *Ruminococcaceae*. Zmniejszoną liczbę tych drobnoustrojów obserwuje się także w nieswoistym zapaleniu jelit, chorobie Behçeta i Leśniowskiego-Crohna [18]. Kolejne chińskie badanie miało na celu zidentyfikowanie różnic pomiędzy mikrobiotą jelitową pacjentów z trądzikiem pospolitym, a mikrobiotą osób zdrowych. Uczestnikami badania było 31 pacjentów z trądzikiem o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego oraz 31 osób zdrowych. Wykazano, że liczebność *Actinobacteria* była zmniejszona, natomiast liczebność *Proteobacterium* zwiększona, u pacjentów z trądzikiem. Ponadto u osób chorych spadła liczebność bakterii z rodzajów: *Bifidobacterium*, *Butyricoccus*, *Coprobacillus*, *Lactobacillus* i *Allobaculum* [94].

W badaniu przeprowadzonym przez Yukun Huang i wsp. sprawdzano czy różnice w składzie mikrobioty jelitowej u pacjentów z trądzikiem są specyficzne dla płci. Próbkę kału pobrano od 43 osób chorych i 43 osób z grupy kontrolnej dopasowanej pod względem wieku i płci. Wykazano, że zaburzenia mikrobioty jelitowej i metabolizmu w trądziku są specyficzne dla płci. Zaburzenia metabolizmu kwasów tłuszczowych zaobserwowano u mężczyzn, a zaburzenia metabolizmu aminokwasów u kobiet. Zmniejszoną różnorodność mikrobioty jelitowej wykazano u mężczyzn chorujących na trądzik, ale nie u kobiet. Sugeruje się, że

mniejsza różnorodność drobnoustrojów jelitowych może być związane z tym, że mężczyźni zazwyczaj mają cięższy przebieg trądziku. Choć badanie to miało pewne ograniczenia, w ten sposób po raz pierwszy wykazano, że mężczyźni i kobiety z trądzikiem posiadają odmienne cechy dysbiozy jelitowej [31].

Wydaje się, że probiotykoterapia jest efektywna w łagodzeniu objawów trądziku. Przeprowadzono kilka badań oceniających jej wpływ na to schorzenie. Badano między innymi wpływ suplementacji mieszanki probiotycznej składającej się z *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus* i *Bifidobacterium bifidum* u 45 dorosłych osób z trądzikiem. Po 12 tygodniowej suplementacji zaobserwowano zmniejszenie się ilości zmian chorobowych o 67%. Liczba zmian skórnych zmniejszyła się o 82% gdy probiotykoterapię połączono z dawkowaniem antybiotyku minocykliny. Inne badanie wykazało zredukowanie całkowitej ilości zmian skórnych o 33,2%, po 12 tygodniach suplementacji *Lactobacillus bulgaricus* i *Streptococcus thermophilus*. Kolejne badanie dotyczyło podawania *Lactobacillus rhamnosus* przez 12 tygodni, w efekcie czego zaobserwowano umiarkowaną poprawę stanu klinicznego pacjentów z trądzikiem w porównaniu do grupy placebo [53]. Choć wszystkie mechanizmy wpływu mikrobioty jelitowej na występowanie trądziku nie są w pełni poznane, niewątpliwie nie jest ona bez znaczenia przy występowaniu tej jednostki chorobowej.

Mikrobiota jelitowa w patofizjologii innych chorób skóry

Znaczenie mikrobioty jelitowej jest również podnoszone w odniesieniu do powstawania innych chorób skóry. Należą do nich między innymi łysienie plackowate, bielactwo i czerniak.

Łysienie plackowate jest chorobą autoimmunologiczną o nieznanym pa-

togenezie. Nie istnieje potwierdzona, skuteczna terapia tego schorzenia. Badań dotyczących mikrobioty jelitowej w odniesieniu do łysienia plackowatego jest znacznie mniej niż w przypadku atopowego zapalenia skóry, łuszczycy czy trądziku. Wiele jednak wskazuje na to, że również i w tej chorobie mikrobiota jelitowa może okazać się skutecznym celem przyszłych interwencji terapeutycznych. W badaniu pilotażowym przeprowadzono analizę mikrobioty kałowej 41 dzieci w wieku od 4 do 17 lat z łysieniem plackowatym oraz ich rodzeństwa bez diagnozy tej choroby. Choć wykryto statystycznie istotne różnice w liczebności gatunków bakterii w mikrobiocie kałowej pomiędzy dziećmi z łysieniem plackowatym, a ich zdrowym rodzeństwem oraz podobne różnice w funkcjonowaniu genów bakteryjnych odpowiedzialnych za kiełkowanie form przetrwalnych, nie znaleziono konkretnych gatunków bakterii wyróżniających obie badane grupy dzieci. Wyjątkiem okazała się bakteria *Ruminococcus bicirculans*, która w mniejszej liczebności występowała u chorych na łysienie plackowate w porównaniu z grupą kontrolną. Pomimo niejednoznacznych wyników tego badania, może ono posłużyć jako punkt wyjścia do dalszych poszukiwań skutecznej terapii w grupie pediatrycznej z łysieniem plackowatym [65]. Cofnięcie się objawów łysienia plackowatego zaobserwowano u 85 letniego mężczyzny, u którego z innych powodów wykonano przeszczep kału. Wskazaniem była biegunka niezakaźna wywołana dysbiozą jelit. Pacjent cierpiał również na depresję. Wykonano u niego kilka zabiegów przeszczepu kału. U pacjenta oprócz cofnięcia niedomagań żołądkowo-jelitowych i objawów depresji, zaobserwowano wzrost włosów w obszarze dotkniętym łysieniem w 4 tygodnie po zabiegu. U pacjenta zniknęły również blaszki starcze występujące na twarzy, a włosy siwe stopniowo zmieniały kolor na czarny [93]. Przedstawiony przypadek jest zdumiewający i mogący budzić wąt-

pliwości, tym bardziej konieczne są dalsze badania dotyczące znaczenia mikrobioty jelitowej w tej jednostce chorobowej.

Bielactwo jest chorobą autoimmunologiczną skóry, która charakteryzuje się utratą pigmentu spowodowaną zniszczeniem melanocytów. Obserwuje się częste współwystępowanie bielactwa z nieswoistym zapaleniem jelit, w którego patofizjologii mikrobiom jelitowy odgrywa ważną rolę. W badaniu klinicznym, w którym brało udział 30 pacjentów z bielactwem i 30 osób zdrowych z grupy kontrolnej, wykazano związek dysbiozy jelitowej z tą chorobą. Różnice pomiędzy grupą osób zdrowych i chorych zaobserwowano zarówno w odniesieniu do mikrobiomu jelitowego, jak i metabolitów występujących w surowicy krwi. Wykazano, że 23 metabolity różnią się u osób z bielactwem w porównaniu do osób zdrowych i korelują z niektórymi markerami mikrobiologicznymi. Ponadto występowanie i liczebność bakterii jelitowych z rodzajów: *Corynebacterium*, *Ruminococcus*, *Jeotgalibaca* i *Psychrobacter* były istotnie skorelowane z czasem trwania choroby i poziomem interleukiny IL-1 β w surowicy krwi pacjentów z bielactwem. Odkrycia te pokazują, że dalsze zgłębianie związku zaburzeń osi jelito-skóra w patogenezie bielactwa jest uzasadnione [54].

Spośród chorób skórnych najczęściej zgonów wywołanych jest przez czerniaka złośliwego. Wyniki jednego z badań sugerują, że badanie mikrobioty jelitowej może stanowić istotne narzędzie do wczesnego, prawidłowego zdiagnozowania pacjentów z czerniakiem. Zbadano skład gatunkowy grzybów i bakterii jelitowych u 20 pacjentów z wcześniej zdiagnozowanym czerniakiem i porównano go z mikrobiotą jelitową 16 zdrowych osób. Następnie dane te porównano z analogicznymi wynikami pacjentów w zaawansowanym stadium czerniaka za pomocą metaanalizy. Okazało się, że zmiany w mikrobiocie jelitowej korelują

z inwazyjnością czerniaka, a specyficzny profil markerów molekularnych grzybów wiąże się z regresją choroby [88].

Podsumowanie

1. W ostatnim czasie mikrobiota jelitowa, w odniesieniu do schorzeń skóry, jest obszarem intensywnych badań. Choć wiele aspektów oddziaływania mikroorganizmów jelitowych na homeostazę skóry nie zostało do końca poznanych i wyjaśnionych, to współczesne osiągnięcia badawcze w tej materii, wskazują na niepodważalną rolę zaburzeń mikrobioty jelitowej w występowaniu schorzeń skóry. Dysbiozę jelitową obserwuje się u pacjentów z AZS, łuszczycą, trądzikiem, a także w łysieniu plackowatym, bielactwie i czerniaku.

2. Najwięcej badań określających związek mikrobioty jelitowej z chorobami skóry dotyczy AZS. Obecność bakterii *Akkermanisia muciniphila* u matek i ich dzieci jest związana z występowaniem tej choroby. Zaburzenia mikrobiomu jelitowego poprzedzają wystąpienie AZS, a probiotykoterapia stosowana u kobiet w ostatnich tygodniach ciąży oraz jej kontynuacja u niemowląt jest w stanie skutecznie przeciwdziałać wystąpieniu tej choroby u dzieci. Ponadto korzyści wynikające ze stosowania probiotykoterapii, związane z poprawą stanu klinicznego pacjentów z AZS, potwierdzają zasadność stosowania terapii ukierunkowanych na mikrobiom jelitowy w tej jednostce chorobowej. Przeszczep mikrobioty kałowej zastosowany u pacjentów z AZS wiązał się ze złagodzeniem objawów schorzenia. Procedura ta, choć kontrowersyjna i wciąż budząca wiele obaw, w przyszłości może okazać się metodą rekomendowaną w leczeniu AZS.

3. W przebiegu łuszczycy zidentyfikowano charakterystyczny dla tej jednostki chorobowej tzw. „mikrobiom łuszczycowy”. Mikrobiota jelitowa osób cierpiących na łuszczycę różni się od

mikrobioty jelitowej osób zdrowych. W przebiegu łuszczycy zaobserwowano translokację cząstek bakteryjnych poza światło jelita pacjentów i obniżone poziomy SCFA w kale. Powiązано również konkretne gatunki bakterii z markerami stanu zapalnego charakterystycznymi dla łuszczycy. Mikrobiota jelitowa różni się u pacjentów w zależności od typu łuszczycy, a zaburzony stosunek *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B) może wyjaśniać fakt częstszego współwystępowania otyłości i cukrzycy z tą jednostką chorobową. Wykazano także, iż probiotykoterapia może być skuteczną metodą łagodzenia objawów łuszczycy.

4. Mikrobiom jelitowy pacjentów ze zdiagnozowanym trądzikiem pospolitym różni się od mikrobiomu jelitowego osób zdrowych. Ponadto wykazano, że kobiety i mężczyźni chorujący na trądzik wykazują odmiennie cechy dysbiozy jelitowej, co wiąże się z faktem występowania cięższego przebiegu trądziku u mężczyzn. Dieta zachodnia, która wpływa na wystąpienie

dysbiozy jelitowej, jest jedną z głównych przyczyn występowania trądziku pospolitego. Z kolei stosowanie probiotyków u pacjentów z trądzikiem przynosi cofnięcie objawów choroby.

5. Inne choroby skórne, również zostały powiązane z zaburzeniami mikrobioty jelitowej. Dotyczy to łysienia plackowatego, bielactwa i czerniaka. W chwili obecnej liczba potwierdzonych wyników badań wiążących te choroby z zaburzeniami mikrobiomu jest znacznie mniejsza niż w przypadku AZS, łuszczycy i trądziku. Dostępne dane naukowe wskazują jednak na zasadność prowadzenia dalszych badań w tym obszarze w odniesieniu do wymienionych chorób.

6. Należy podkreślić, że znacząca większość badań związanych z mikrobiotą jelitową i chorobami skóry prowadzona jest nad bakteriami, które choć dominują wśród organizmów zasiedlających ludzkie jelita, nie są jedynymi ich rezydentami. Udokumentowano, że leczenie przeciwpasożytnicze u pacjentów z AZS

poskutkowało u nich całkowitą regresją choroby, co jasno wskazuje na konieczność uwzględniania w badaniach dotyczących chorób skórnych także innych mikroorganizmów jelitowych.

7. Mikrobiota jelitowa odgrywa wiele rozmaitych funkcji w organizmie człowieka. Świadomość jej roli oraz tego, jakie czynniki ją kształtują, jest kluczowa dla zachowania zdrowia oraz dla planowania skutecznych terapii dla pacjentów ze schorzeniami skóry. Stosowanie probiotyków w schorzeniach dermatologicznych nie jest popularne. Mając na uwadze fakt, że dysbioza jelitowa jest powszechnie obserwowana w chorobach skóry, wnioskować należy, że dogłębne poznanie szczegółów dotyczących mechanizmów wzajemnej komunikacji jelit i skóry daje nadzieję na wypracowanie skutecznych form leczenia schorzeń dermatologicznych.

Adres do korespondencji:
Address for correspondence:
marta@janoska.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Ahlawat S., Asha, Sharma KK.: Gut-organ axis: a microbial outreach and networking. *Letters in Applied Microbiology* 2020, 72(6), s. 636–668.
2. Alenius H., Sinkko H., Moitinho-Silva L.: The power and potential of BIO-MAP to elucidate host-microbiome interplay in skin inflammatory diseases. *Experimental Dermatology* 2021, 30(10), s. 1517–1531.
3. Alghamdi H. A., Behieldin A., Edris S.: Gut microbiome skin axis in the development of atopic dermatitis. *Journal of the Pakistan Medical Association* 2021, 71(4), s. 1221–1227.
4. Álvarez J., Fernández Real J. M., Guarner F., Gueimonde M., Rodríguez J. M., Saenz de Pipaon M., Sanz Y.: Gut microbes and health. *Gastroenterología y hepatología* 2021, 44(7), s. 519–535.
5. Blaser MJ.: The microbiome revolution. *Journal of Clinical Investigation* 2014, 124(10), s. 4162–4165.
6. Bowe W. P., Logan A. C.: Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis – back to the future? *Gut Pathogens* 2011, 3(1), 1.
7. Boxberger M., Cenizo V., Cassir N., La Scola B.: Challenges in exploring and manipulating the human skin microbiome. *Microbiome* 2021, 9(1), 125.
8. Callewaert C., Ravard Helffer K., Lebaron P.: Skin Microbiome and its Interplay with the Environment. *American Journal of Clinical Dermatology* 2020, 21(1), s. 4–11.
9. Cao L., Wang L., Yang L., Tao S., Xia R., Fan W.: Long-term effect of early-life supplementation with probiotics on preventing atopic dermatitis: A meta-analysis. *Journal of Dermatological Treatment* 2015, 26(6), s. 537–540.
10. Chen L., Li J., Zhu W.: Skin and Gut Microbiome in Psoriasis: Gaining Insight Into the Pathophysiology of It and Finding Novel Therapeutic Strategies. *Frontiers in Microbiology* 2020, 11.
11. Chen Y. E., Fischbach M. A., Belkaid Y.: Skin microbiota–host interactions. *Nature* 2018, 553(7689), s. 427–436.
12. Cheng L-H., Liu Y-W., Wu C-C., Wang S., Tsai Y-C.: Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *Journal of Food and Drug Analysis* 2019, 27(3), s. 632–648.
13. Chilicka K., Dziędziora-Urbińska I., Szyguła R., Asanova B., Nowicka D.: Microbiome and Probiotics in Acne Vulgaris – A Narrative Review. *Life* 2022, 12(3), s. 422.
14. Clark A., Mach N.: Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for

- athletes. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* 2016, 13(1), 2131.
15. Codoñer F. M., Ramírez-Bosca A., Climent E.: Gut microbial composition in patients with psoriasis. *Scientific Reports* 2018, 8(1).
 16. Creasy H. H., Felix V., Aluvathingal J.: HMPDACC: a Human Microbiome Project Multi-omic data resource. *Nucleic Acids Research* 2020, 49(D1), D734-D742.
 17. Dekaboruah E., Suryavanshi M. V., Chettri D., Verma A. K.: Human microbiome: an academic update on human body site specific surveillance and its possible role. *Archives of Microbiology* 2020, 202(8), s. 2147–2167.
 18. Deng Y., Wang H., Zhou J., Mou Y., Wang G., Xiong X.: Patients with Acne Vulgaris Have a Distinct Gut Microbiota in Comparison with Healthy Controls. *Acta Dermato Venereologica* 2018, 98(8), s. 783–790.
 19. Derrien M., Alvarez A-S., de Vos W. M.: The Gut Microbiota in the First Decade of Life. *Trends in Microbiology* 2019, 27(12), s. 997–1010.
 20. Dinan T. G., Cryan J. F.: Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *The Journal of Physiology* 2016, 595(2), s. 489–503.
 21. Dréno B., Araviiskaia E., Berardesca E.: Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2016, 30(12), s. 2038–2047.
 22. El-Sayed A., Aleya L., Kamel M.: Microbiota and epigenetics: promising therapeutic approaches? *Environmental Science and Pollution Research* 2021, 28(36), s. 49343–49361.
 23. Farzi A., Fröhlich E. E., Holzer P.: Gut Microbiota and the Neuroendocrine System. *Neurotherapeutics* 2018, 15(1), s. 5–22.
 24. Fiedurek J.: Mikrobiom a zdrowie człowieka. Wydawnictwo Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej, Lublin 2014.
 25. Galazzo G., van Best N., Bervoets L.: Development of the Microbiota and Associations With Birth Mode, Diet, and Atopic Disorders in a Longitudinal Analysis of Stool Samples, Collected From Infancy Through Early Childhood. *Gastroenterology* 2020, 158(6), s. 1584–1596.
 26. Gallo R. L.: Human Skin Is the Largest Epithelial Surface for Interaction with Microbes. *Journal of Investigative Dermatology* 2017, 137(6), s. 1213–1214.
 27. García-Montero C., Fraile-Martínez O., Gómez-Lahoz AM.: Nutritional Components in Western Diet Versus Mediterranean Diet at the Gut Microbiota–Immune System Interplay. Implications for Health and Disease. *Nutrients* 2021, 13(2), 699.
 28. Groeger D., O’Mahony L., Murphy E. F.: Bifidobacterium infantis 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes* 2013, 4(4), s. 325–339.
 29. Gürtler A, Laurenz S.: The impact of clinical nutrition on inflammatory skin diseases. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2022, 20(2), s. 185–202
 30. Hayes W., Sahu S.: The Human Microbiome: History and Future. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2020, 23, s. 406–411.
 31. Huang Y., Liu L., Chen L., Zhou L., Xiong X., Deng Y.: Gender-Specific Differences in Gut Microbiota Composition Associated with Microbial Metabolites for Patients with Acne Vulgaris. *Annals of Dermatology* 2021, 33(6), 531.
 32. Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium: The Integrative Human Microbiome Project. *Nature* 2019, 569(7758), s. 641–648.
 33. Jandhyala S. M.: Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology* 2015, 21(29), 8787.
 34. Jiang W., Ni B., Liu Z.: The Role of Probiotics in the Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis in Children: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pediatric Drugs* 2020, 22(5), s. 535–549.
 35. Jin F., Duan Y.: Gut microbes and skin disease, gut-brain-skin axis: A review. *Chinese Science Bulletin* 2017, 62(5), s. 360–371.
 36. Johansson M. E. V., Hansson G. C.: Immunological aspects of intestinal mucus and mucins. *Nature Reviews Immunology* 2016, 16(10), s. 639–649.
 37. Kanwar A., Bhansali A., Parsad D., Nutan.: Evaluation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with atopic dermatitis. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology* 2011, 77(3), 288.
 38. Kastl A. J. Jr., Terry N. A., Wu G. D., Albenberg L. G.: The Structure and Function of the Human Small Intestinal Microbiota: Current Understanding and Future Directions. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2020, 9(1), s. 33–45.
 39. Kim H. K., Rutten N. B. M. M., Besseling-van der Vaart I.: Probiotic supplementation influences faecal short chain fatty acids in infants at high risk for eczema. *Beneficial Microbes* 2015, 6(6), s. 783–790.
 40. Kim S., Covington A., Pamer E. G.: The intestinal microbiota: Antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. *Immunological Reviews* 2017, 279(1), s. 90–105.
 41. Kim S., Jazwinski S. M.: The Gut Microbiota and Healthy Aging: A Mini-Review. *Gerontology* 2018, 64(6), s. 513–520.
 42. Knezevic J., Starchl C., Tmava Berisha A., Amrein K.: Thyroid-Gut-Axis: How Does the Microbiota Influence Thyroid Function? *Nutrients* 2020, 12(6), 1769.
 43. Lee S-Y., Lee E, Park YM., Hong S-J.: Microbiome in the Gut-Skin Axis in Atopic Dermatitis. *Allergy, Asthma and*

- Immunology Research 2018, 10(4), s. 354.
44. Lin L., Zhang J.: Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunology* 2017, 18(1).
 45. Lin T-K., Zhong L., Santiago J.: Association between Stress and the HPA Axis in the Atopic Dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences* 2017, 18(10), 2131.
 46. Luna P. C.: Skin Microbiome as Years Go By. *American Journal of Clinical Dermatology* 2020, 21(1), s. 12–17.
 47. Lyte M., Cryan JF.: Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease, Springer, 2014, s. 177–183.
 48. Łoś-Rycharska E., Gołębiewski M., Sikora M.: A Combined Analysis of Gut and Skin Microbiota in Infants with Food Allergy and Atopic Dermatitis: A Pilot Study. *Nutrients* 2021, 13(5), 1682.
 49. Martin-Gallausiaux C., Marinelli L., Blottière H. M., Larraufie P., Lapaque N.: SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proceedings of the Nutrition Society* 2020, 80(1), s. 37–49.
 50. Mashiah J., Karady T., Fliss-Isakov N.: Clinical efficacy of fecal microbial transplantation treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Immunity, Inflammation and Disease* 2021, 10(3).
 51. Moludi J., Khedmatgozar H., Saiedi S., Razmi H., Alizadeh M., Ebrahimi B.: Probiotic supplementation improves clinical outcomes and quality of life indicators in patients with plaque psoriasis: A randomized double-blind clinical trial. *Clinical Nutrition ESPEN* 2021, 46, s. 33–39.
 52. Morais J., Marques C., Teixeira D.: Extremely preterm neonates have more Lactobacillus in meconium than very preterm neonates – the in utero microbial colonization hypothesis. *Gut Microbes* 2020, 12(1), 1785804.
 53. Navarro-López V., Núñez-Delegido E., Ruzafa-Costas B., Sánchez-Pellicer P., Agüera-Santos J., Navarro-Moratalla L.: Probiotics in the Therapeutic Arsenal of Dermatologists. *Microorganisms* 2021, 9(7), 1513.
 54. Ni Q., Ye Z., Wang Y.: Gut Microbial Dysbiosis and Plasma Metabolic Profile in Individuals With Vitiligo. *Frontiers in Microbiology* 2020, 11.
 55. Olejniczak-Staruch I., Ciążyńska M., Sobolewska-Sztychny D., Narbutt J., Skibińska M., Lesiak A.: Alterations of the Skin and Gut Microbiome in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *International Journal of Molecular Sciences* 2021, 22(8), 3998.
 56. Ozimek W. P., Gras-Ozimek J., Gras Graupera M.: Atopic dermatitis caused by ascariasis and cured with nitazoxanide. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2020, 14(1), s. 45–50.
 57. Panasiuk A., Kowalińska J.: Mikrobiota przewodu pokarmowego. Wyd. PZWL, Warszawa 2019.
 58. Park D.H., Kim J.W., Park H-J., Hahm D-H.: Comparative Analysis of the Microbiome across the Gut–Skin Axis in Atopic Dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences* 2021, 22(8), 4228.
 59. Park Y. M., Lee S-Y., Kang M-J.: Imbalance of Gut Streptococcus, Clostridium, and Akkermansia Determines the Natural Course of Atopic Dermatitis in Infant. *Allergy, Asthma and Immunology Research* 2020, 12(2), 322.
 60. Patel B. K., Patel K. H., Huang R. Y., Lee C. N., Mochhala S. M.: The Gut–Skin Microbiota Axis and Its Role in Diabetic Wound Healing – A Review Based on Current Literature. *International Journal of Molecular Sciences* 2022, 23(4), 2375.
 61. Pérez J. C.: Fungi of the human gut microbiota: Roles and significance. *International Journal of Medical Microbiology* 2021, 311(3), 151490.
 62. Proal A. D., Albert P. J., Marshall T. G.: Inflammatory disease and the human microbiome. *Discovery medicine* 2014, 17(95), s. 257–265.
 63. Qualizza R., Losappio L. M., Furci F.: A case of atopic dermatitis caused by *Ascaris lumbricoides* infection. *Clinical and Molecular Allergy* 2018, 16(1).
 64. Ramírez-Carrillo E., Gaona O., Nieto J.: Disturbance in human gut microbiota networks by parasites and its implications in the incidence of depression. *Scientific Reports* 2020, 10(1).
 65. Rangu S., Lee J-J., Hu W., Bittinger K., Castelo-Soccio L.: Understanding the Gut Microbiota in Pediatric Patients with Alopecia Areata and their Siblings: A Pilot Study. *JID Innovations*. 2021, 1(4), 100051.
 66. Robertson R. C., Manges A. R., Finlay B. B., Prendergast A. J.: The Human Microbiome and Child Growth – First 1000 Days and Beyond. *Trends in Microbiology* 2019, 27(2), s. 131–147.
 67. Rutsch A., Kantsjö J. B., Ronchi F.: The Gut-Brain Axis: How Microbiota and Host Inflammation Influence Brain Physiology and Pathology, *Frontiers in Immunology* 2020, 11.
 68. Salem I., Ramser A., Isham N., Ghanoum M.A.: The gut microbiome as a major regulator of the gut-skin axis. *Frontiers in Microbiology* 2018, 9.
 69. Schommer N. N., Gallo R. L.: Structure and function of the human skin microbiome. *Trends in Microbiology* 2013, 21(12), s. 660–668.
 70. Sfriso R., Egert M., Gempeler M., Voegeli R., Campiche R.: Revealing the secret life of skin - with the microbiome you never walk alone. *International Journal of Cosmetic Science* 2020, 42(2), s. 116–126.
 71. Shi N., Li N., Duan X., Niu H.: Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Military Medical Research* 2017, 4(1).
 72. Shi Z., Wu X., Santos Rocha C.: Short-Term Western Diet Intake Promotes IL-23–Mediated Skin and Joint Inflammation Accompanied by Changes to the Gut Microbiota in Mice. *Journal*

- of Investigative Dermatology 2021, 141(7), s. 1780–1791.
73. Sidhu M., van der Poorten D.: The gut microbiome. Australian family physician, 2017, 46(4), s. 206–211.
 74. Sienkiewicz M. (red.), Szymańska P. (red.): Psychodietetyka. Nerozerwalny związek między mózgiem, a żywieniem. Eletive, Łódź, 2022, s. 69–80.
 75. Slominski AT., Zmijewski MA., Zbytek B., Tobin DJ., Theoharides TC., Rivier J.: Key Role of CRF in the Skin Stress Response System. Endocrine Reviews 2013, 34(6), s. 827–884.
 76. Slominski R. M., Tuckey R. C., Manna P. R., Jetten A. M., Postlethwaite A., Raman C., Slominski A. T.: Extra-adrenal glucocorticoid biosynthesis: implications for autoimmune and inflammatory disorders. Genes and immunity 2020, 21(3), s.150–168.
 77. Socala K., Doboszevska U., Szopa A., Serefko A., Włodarczyk M., Zielińska A., Poleszak E., Fichna J., Wlaż P.: The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. Pharmacological Research 2021, 172:105840.
 78. Sodr  CS., Vieira MS., Estefan JL.: The effect of probiotics on the clinical status of adult patients with atopic dermatitis: a systematic review. European Journal of Medical Research 2022, 27(1).
 79. Stachowska E. (red.): Żywienie w zaburzeniach mikrobioty jelitowej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2021.
 80. Stinson L. F., Boyce M. C., Payne M. S., Keelan J. A.: The Not-so-Sterile Womb: Evidence That the Human Fetus Is Exposed to Bacteria Prior to Birth. Frontiers in Microbiology 2019, 10.
 81. Sung M., Choi Y., Park H., Huh CS.: Gut Microbiome Characteristics in Mothers and Infants According to the Presence of Atopic Dermatitis. BioMed Research International 2022, 2022, s. 1–12.
 82. Sz nt  M., D zsa A., Antal D., Szab  K., Kem ny L., Bai P.: Targeting the gut-skin axis-Probiotics as new tools for skin disorder management? Experimental Dermatology 2019, 28(11), s. 1210–1218.
 83. Tetel M. J., de Vries G. J., Melcangi R. C., Panzica G., O'Mahony S. M.: Steroids, stress and the gut microbiome-brain axis. Journal of neuroendocrinology 2018, 30(2), 10.
 84. Thijs J. L., Strickland I., Bruijnzeel-Koomen C. A. F. M.: Serum biomarker profiles suggest that atopic dermatitis is a systemic disease. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2018, 141(4), s. 1523–1526.
 85. Tran SM-S., Mohajeri M.: The Role of Gut Bacterial Metabolites in Brain Development, Aging and Disease. Nutrients 2021, 13(3), 732.
 86. Trujillo-Vargas C. M., Schaefer L., Alam J., Pflugfelder S. C., Britton R. A., de Paiva C. S.: The gut-eye-lacrimal gland-microbiome axis in Sj gren Syndrome. The Ocular Surface 2020, 18(2), s. 335–344.
 87. Vaga S., Lee S., Ji B., Andreasson A., Talley N. J., Agr us L., Bidkhorji G., Kovatcheva-Datchary P., Park J., Lee D., Proctor G., Ehrlich S. D., Nielsen J., Engstrand L., Shoai S.: Compositional and functional differences of the mucosal microbiota along the intestine of healthy individuals. Scientific Reports 2020, 10(1), 14977.
 88. Vitali F., Colucci R., Di Paola M.: Early melanoma invasivity correlates with gut fungal and bacterial profiles. British Journal of Dermatology 2021, 186(1), 106–116.
 89. Wang H. X., Wang Y. P.: Gut Microbiota-brain Axis. Chinese Medical Journal 2016, 129(19), s. 2373–2380.
 90. Wang X., Li Y., Wu L., Xiao S., Ji Y., Tan Y., Jiang C., Zhang G.: Dysregulation of the gut-brain-skin axis and key overlapping inflammatory and immune mechanisms of psoriasis and depression. Biomedicine and Pharmacotherapy 2021, 137, 11065.
 91. Widhiati S., Purnomosari D., Wibawa T., Soebono H.: The role of gut microbiome in inflammatory skin disorders: a systematic review. Dermatology Reports 2021, 14(1), 9188.
 92. Xavier R. J.: Translating the human microbiome: a path to improving health. Genome Medicine 2021, 13(1).
 93. Xie W-R., Yang X-Y., Xia H. H-X., Wu L-H., He X-X.: Hair regrowth following fecal microbiota transplantation in an elderly patient with alopecia areata: A case report and review of the literature. World Journal of Clinical Cases 2019, 7(19), s. 3074–3081.
 94. Yan H-M., Zhao H-J., Guo D-Y., Zhu P-Q., Zhang C-L., Jiang W.: Gut microbiota alterations in moderate to severe acne vulgaris patients. The Journal of Dermatology 2018, 45(10), s. 1166–1171.
 95. Ye S., Yan F., Wang H.: Diversity analysis of gut microbiota between healthy controls and those with atopic dermatitis in a Chinese population. The Journal of Dermatology 2020, 48(2), s. 158–167
 96. Zaidi A. Z., Moore S. E., Okala S. G.: Impact of Maternal Nutritional Supplementation during Pregnancy and Lactation on the Infant Gut or Breastmilk Microbiota: A Systematic Review. Nutrients 2021, 13(4), 1137.
 97. Zhang X., Shi L., Sun T., Guo K., Geng S.: Dysbiosis of gut microbiota and its correlation with dysregulation of cytokines in psoriasis patients. BMC Microbiology 2021, 21(1).

Źródła internetowe

98. After the Integrative Human Microbiome Project, what's next for the microbiome community? [online], dost pny w Internecie: <https://www.nature.com/articles/d41586-019-01674-w> [dost p online: 15 maja 2022].
99. Biomap [online], dost pny w Internecie: <https://www.biomap-imi.eu/about> [dost p online: 21 czerwca 2022].