

Received: 10.06.2019
Accepted: 24.02.2020
Published: 08.07.2020

Mikrobiota jelitowa w łuszczycy*

The intestinal microbiota in psoriasis

Monika Koper, Anna Woźniacka, Ewa Robak

Klinika Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów w Łodzi

Streszczenie

Mikrobiota to swoisty ekosystem zasiedlający niektóre narządy, wspomagający prawidłowe ich funkcjonowanie, a także wywierający istotny wpływ na rozwój układu immunologicznego. Największym rezerwuarem mikrobioty jest przewód pokarmowy, gdzie również jest obecna największa liczba limfocytów. W piśmiennictwie sukcesywnie wzrasta liczba prac oceniających zależność rozwoju różnych chorób jelitowych od dysbiozy jelitowej. W pracy przedstawiono najnowsze dane z literatury medycznej dotyczące mikrobioty oraz bariery jelitowej u chorych na łuszczycę. W przytoczonych badaniach wykazano ilościową przewagę bakterii typu *Firmicutes* nad *Bacteroidetes* oraz mniejszą kolonizację bakterii typu *Actinobacteria*. Analiza gatunku ujawniła zmniejszenie kolonizacji bakteriami *Faecalibacterium prausnitzii* i *Akkermansia muciniphila* oraz wzrost *Escherichia coli*. Rozpatrując udział poszczególnych jednostek taksonomicznych, przedstawiane wyniki częściowo się od siebie różnią. Jednak we wszystkich wykazano istotne różnice między mikrobiotą jelitową pacjentów z łuszczycą a zdrową populacją, co wskazuje na możliwość wpływu dysbiozy jelitowej na rozwój tej choroby. Bardziej istotna wydaje się nie tyle liczebność poszczególnych jednostek taksonomicznych, co ich dysproporcje prowadzące do zaburzeń równowagi metabolicznej. W części badań zmieniona mikrobiota korelowała z poziomem metabolitów i wskaźnikami stanu zapalnego. Stwierdzono ponadto istotnie częstsze występowanie *Candida* zarówno w jamie ustnej, jak i w próbkach kału pacjentów z łuszczycą. W piśmiennictwie istnieją również doniesienia, w których ujawniono występowanie stanu zapalnego jelit oraz upośledzenie bariery jelitowej u chorych na łuszczycę. Obserwacje te wskazują na wzajemne powiązania łuszczycy z zaburzeniami jelitowymi oraz na udział dysbiozy zarówno w tych powiązaniach, jak i patogenezie łuszczycy.

Słowa kluczowe:

mikrobiota jelitowa • bariera jelitowa • łuszczycy

Summary

Microbiota is a kind of ecosystem inhabiting some organs, supporting their proper functioning, but also having a significant impact on the development of the immune system. The largest reservoir of microbiota is the digestive tract, where the largest number of lymphocytes is also present. Literature gradually increases the number of studies assessing the relationship between intestinal dysbiosis and the development of various parenteral diseases. This article presents the latest data from the medical literature regarding intestinal microbiota and barrier in patients with psoriasis. In the cited studies, a quantitative advantage of *Firmicutes phylum* over *Bacteroidetes phylum* and a smaller colonization of *Actinobacteria phylum* has been demonstrated. In terms of the species, colonization of bacteria *Faecalibacterium prausnitzii* and *Akkermansia muciniphila* was reduced, and *Escherichia coli* increased. Regarding the participation of individual taxonomic units, the results in the cited

* Praca jest finansowana z funduszu prac statutowych UM w Łodzi nr 503/1-152-01/503-11-001-19-00.

	studies are partly different. However, all revealed significant differences between the intestinal microbiota of patients with psoriasis and a healthy population, which suggests the importance of intestinal dysbiosis in the development of this disease. It seems more important that what leads to disturbances in the metabolic balance is not so much the quantity of individual taxonomic units as their disproportions. In some studies, the deviations in microbiota correlated with the level of metabolites and indicators of inflammation. Moreover, some studies revealed a significantly higher incidence of <i>Candida</i> in the oral cavity as well as in the stool samples of patients with psoriasis. There are also reports in the literature in which the occurrence of intestinal inflammation and the impairment of the intestinal barrier in patients with psoriasis have been demonstrated. These observations indicate interrelations between psoriasis and intestinal disorders as well as the involvement of dysbiosis in both associations and the pathogenesis of psoriasis.
Keywords:	intestinal microbiota • intestinal barrier • psoriasis
GICID	01.3001.0014.3052
DOI:	10.5604/01.3001.0014.3052
Word count:	5892
Tables:	2
Figures:	–
References:	87

Adres autorki: prof. dr hab. n. med. Ewa Robak, Klinika Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów w Łodzi, pl. Hallera 1, 90-647 Łódź; e-mail: ewarobak@onet.eu

WSTĘP

Mikrobiota człowieka tworzy ogromny rezerwuuar genów, a liczba tworzących ją bakterii ponad 10-krotnie przewyższa liczbę komórek gospodarza [79]. To bogate środowisko drobnoustrojów jest ważnym czynnikiem epigenetycznym wywierającym wpływ na rozwój układu immunologicznego, metabolizm lipidów, węglowodanów i białek oraz homeostazę organizmu [12, 62]. U człowieka największym rezerwuarem drobnoustrojów jest przewód pokarmowy, w którym ponad 70% mikroorganizmów zasiedla jelito grube [47]. W piśmiennictwie sukcesywnie wzrasta liczba prac, które przemawiają za istnieniem przyczynowego związku między dysbiozą jelitową a rozwojem chorób z lokalizacją pozajelitową, takich jak: cukrzyca typu 1 [22], stwardnienie rozsiane [38], toczeń rumieniowaty układowy [36] czy też łuszczyca [15, 18, 25, 39, 53, 72, 77].

Łuszczyca jest przewlekłą, zapalną chorobą skóry o złożonej patogenezie, w rozwoju której istotną rolę odgrywają czynniki genetyczne, immunologiczne i środowiskowe, w tym bakterie [4, 13]. Powszechnie znanym przykładem stymulującego wpływu infekcji bakteryjnej na wysiew zmian łuszczycowych jest angina paciorkowca. Infekcja ta przyczynia się do ujawnienia bądź zaostrzenia choroby [59, 60]. Zjawisko to tłumaczy się podobieństwem antygenowym (mimikrą antygenową) paciorkowcowego białka M do antygenów keratynocytów [55]. Aktywację limfocytów T wywołuje nie tylko antygen tej bakterii, ale również paciorkowcowe tok-

syny pirogenne A i B oraz peptydoglikany [5, 8, 21]. W zmianach skórnych chorych na łuszczycę wykazano obecność swoistych dla peptydoglikanu limfocytów T. Stwierdzono także obecność mutacji w genie białka rozpoznającego peptydoglikan (PGRP)-3 i PGRP-4. Białka te, wydzielane m.in. w jelicie oraz skórze, modulują odpowiedź immunologiczną [24, 43]. Wiele badań ujawniło istotne różnice w składzie mikrobioty zmian skórnych w łuszczycy i skóry osoby zdrowej. Autorzy podkreślają, że odmienności te mogą odgrywać rolę w patogenezie łuszczycy [1, 23, 26, 28].

W pracy przedstawiono dostępne w piśmiennictwie wyniki badań dotyczące mikrobioty i bariery jelitowej u chorych na łuszczycę. Wpisując do bazy PubMed słowa kluczowe: „intestinal microbiota-psoriasis”, „microbiome-psoriasis”, „gutmicrobiota-psoriasis”, „microbiota-psoriasis”, „gut-psoriasis”, „gutintegrity-psoriasis”, „role of candida-psoriasis” uzyskano dostęp do interesujących nas zagadnień, które stały się przedmiotem rozważań w prezentowanej pracy. Skorzystano nie tylko z danych przedstawionych w powyższych pracach, ale także poszerzono bazę danych o cytowane w nich wyniki innych autorów.

BAKTERIE JELITOWE W ŁUSZCZYCY

Współczesne metody identyfikacji i analizy mikroorganizmów wykorzystują techniki biologii molekularnej, które mają przewagę diagnostyczną nad metodami tradycyjnej hodowli. Podstawowe znaczenie w tym procesie

odgrywa analiza fragmentu 16S rRNA z wykorzystaniem sekwencjonowania następnej generacji (NGS) [17, 27, 57, 69]. Fragment 16s rRNA składa się z 9 regionów hiperzmiennych [42], z których region V4 jest wykorzystywany do różnicowania mikrobioty jelitowej [42], natomiast V1-V3 odnoszony jest do mikrobioty skórnej [31]. W składzie flory bakteryjnej skóry, zarówno zdrowych osób, jak i pacjentów z łuszczycą, dominują bakterie należące do typu *Firmicutes*, *Proteobacteria* i *Actinobacteria* [1, 23, 26, 28]. Mikrobiota jelitowa jest natomiast zdominowana przez dwa typy bakterii, wśród których około 65% gatunków należy do typu *Firmicutes*, a około 35% do typu *Bacteroidetes* [65]. Rzadziej wykrywane są bakterie typu *Proteobacteria*, *Actinobacteria* i *Verrucomicrobia* [2].

W dostępnym piśmiennictwie przedstawiono wiele badań, w których zanalizowano skład flory bakteryjnej zarówno na skórze, jak i w jelitach u chorych na różne rodzaje łuszczycy, odnosząc je do składu występującego u ludzi zdrowych. Związek patogenetyczny między łuszczycą a dysbiozą skórą pozostaje nieustalony. Wyniki badań molekularnych mikrobioty skórnych zmian łuszczycowych, wykazujące relatywny wzrost rodzaju *Streptococcus* i *Staphylococcus* oraz zmniejszenie rodzaju *Malassezia* i *Cutibacterium* w porównaniu do skóry zdrowych ochotników, przedstawiono w pracy przeglądowej Lewis i wsp. [46]. Cytowane przez tych autorów badania różnią się jednak między sobą sposobem pobrania oraz analizy materiału, a uzyskane wyniki są częściowo sprzeczne [1, 23, 26, 28, 46, 75, 76].

Ocena mikrobioty jelitowej u chorych na łuszczycę była analizowana przez różnych autorów, a uzyskane przez nich wyniki zestawiono w tabeli 1. Masallat i wsp. stwierdzili u chorych na łuszczycę istotne zwiększenie stosunku ilości bakterii typu *Firmicutes* do *Bacteroidetes* i jego dodatnią korelację ze wskaźnikiem PASI oraz istotnie mniejszą liczebność bakterii typu *Actinobacteria* i jego odwrotną korelację ze wskaźnikiem PASI [53]. Badania doświadczalne ujawniły przeciwzapalną aktywność bakterii należących do typu *Actinobacteria* [31, 82] oraz *Bacteroides fragilis* [54]. Na mysich modelach zaobserwowano, że suplementacja szczepem z rodzaju *Bifidobacterium*, należącym do typu *Actinobacteria*, przyczynia się do zmniejszenia zapalenia [82]. U pacjentów z łuszczycą i wyjściowo podwyższonym poziomem czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa) oraz białka C-reaktywnego (CRP), po 6-8-tygodniowej doustnej suplementacji szczepem *Bifidobacterium infantis* zaobserwowano obniżenie stężenia białek prozapalnych [31]. Wykazano dodatnią korelację między wskaźnikiem liczebności bakterii *Firmicutes* do *Bacteroidetes* a poziomem metabolitu promującego rozwój miażdżycy, N-tlenku trimetyloaminy (TMAO) [15], jak również ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) [48]. Dostępne są również prace, w których zwraca się uwagę na udział adipocytokin w patogeniezie łuszczycy [80], a także częstsze w tych przypadkach występowanie otyłości i chorób sercowo-naczyniowych [35]. W trzech innych cytowanych pracach [14, 37, 73] stwierdzono także istotną przewagę

typu *Firmicutes* nad *Bacteroidetes*. Jednocześnie autorzy zaobserwowali, inaczej niż Masallat i wsp., zwiększony odsetek wszystkich bakterii typu *Actinobacteria* [37, 73], jak również rodzaju *Bifidobacterium* [37] oraz *Collinsella aerofaciens* [73].

Analizując dwa dominujące typy bakterii jelitowych (*Firmicutes* i *Bacteroidetes*), Huang i wsp. [39], uzyskali sprzeczne wyniki. Może było to spowodowane brakiem jednorodności ocenianych grup badawczych. Pacjenci w badaniu Huang i wsp. mieli rozpoznane różne rodzaje łuszczycy o zróżnicowanym nasileniu. Porównując pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów o dużej aktywności z grupą łuszczycy plackowatej o lekkim/umiarkowanym nasileniu, autorzy uzyskali wyniki najbardziej zbliżone do uzyskanych przez Masallat i wsp. [53] (łuszczycy plackowatej z PASI 11 vs zdrowi ochotnicy). Stwierdzono bowiem znamienne wzrost kilku rodzajów bakterii (m.in. *Veillonella*, *Ruminococcus*) należących do typu *Firmicutes* oraz obniżenie liczebności rodzaju *Bifidobacterium* należącego do typu *Actinobacteria*. Wykazano także istotną pozytywną korelację między odsetkiem bakterii rodzaju *Veillonella* w kale a stężeniem białka C-reaktywnego (hs-CRP) we krwi. Obserwacje te mogą wskazywać na wpływ dysbiozy jelitowej na stopień nasilenia klinicznego łuszczycy [39]. Istotne zwiększenie liczebności bakterii rodzaju *Ruminococcus* potwierdzili również Hidalgo-Cantabrana i wsp. [37] oraz Shapiro i wsp. [73].

Scher i wsp. [72], podobnie jak Huang i wsp. [39], porównali skład mikrobioty jelit zależnie od postaci klinicznej łuszczycy, ale uzyskali odmienne wyniki. Na odmiennosc mogło mieć wpływ kilka czynników. Scher i wsp. włączyli do badania jedynie pacjentów ze świeżo rozpoznaną chorobą (dotychczas nieleczonych) i z relatywnie mniejszą aktywnością choroby oraz zamieszkujących inny kontynent. Wszyscy pacjenci z grupy łuszczycowego zapalenia stawów mieli jednocześnie zmiany skórne. Ponadto obie grupy badaczy analizowały odmienne regiony 16S rRNA.

W badaniu Scher i wsp. zwracają uwagę na wyraźne obniżenie odsetka bakterii *Akkermansia*, *Ruminococcus* i *Pseudobutyrvibrio* tylko w grupie chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów. Autorzy zaobserwowali istotną dodatnią korelację między liczbą bakterii z rodzaju *Akkermansia*, *Ruminococcus* i *Coprococcus* u chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów a poziomem średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCFA) [72]. Kwasy te wykazują działanie antybakteryjne oraz przeciwzapalne przez wpływ na receptory aktywowane przez proliferatory peroksydomów typu gamma (PPAR-gamma) [49]. Uzyskane w tym badaniu wyniki, ujawniające ilościowe odmiennosci w składzie mikrobioty jelit zależnie od rodzaju łuszczycy, pozwoliły umiejscowić łuszczycę zwykłą w pozycji pośredniej pomiędzy łuszczycą stawową i grupą kontrolną [72]. Ponieważ łuszczycowe zapalenie stawów współistnieje prawie u 30% pacjentów z łuszczycą zwykłą [68], a w 84% przypadków zmiany skórne wyprzedzają objawy stawowe o średnio 12 lat [30], autorzy podkreślają możliwość wpływu tej zmieniającej

się mikrobioty jelitowej na rozszerzanie się choroby ze skóry na stawy [72]. Istotnie mniejszą kolonizację bakteriami *Akkermansia* spp. i *Akkermansia muciniphila*, stwierdzili również Tan i wsp., jednak obserwacja ta dotyczyła chorych na łuszczycę zwyczajną [77].

Zależność między dysbiozą jelitową a nasileniem choroby pozostaje nieustalona. W części prac nie wykazano istotnej korelacji między mikrobiotą jelitową a stopniem nasilenia choroby wg wskaźnika PASI [14, 25]. W badaniu przeprowadzonym przez Chen i wsp., analizującym bakterie chorych zależnie od stosowanego lub braku leczenia systemowego, uzyskano istotne różnice również niższych jednostek taksonomicznych, m.in. istotne obniżenie liczebności bakterii *Prevotella stercora* (typ *Bacteroidetes*) w grupie leczonych. Autorzy wysnuli hipotezę, iż leczenie systemowe nie koryguje zmienionej w łuszczycy mikrobioty, ale ją swoiście zmienia [14]. Korelacji z leczeniem systemowym, jak również z czasem trwania choroby, nie wykazali Shapiro i wsp. [73].

Eppinga i wsp. zaobserwowali z kolei, że u pacjentów z łuszczycą, podobnie jak w grupie chorych z nieswoistym zapaleniem jelit, w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych ochotników, liczebność bakterii *Escherichia coli* była istotnie wyższa a *Faecalibacterium prausnitzii* niższa. W przypadku współistnienia obu chorób różnice w składzie były największe. Mogło to być wynikiem większego w tej grupie odsetka zabiegów chirurgicznych w obrębie przewodu pokarmowego, które to zabiegi istotnie zaburzają homeostazę jelitową. Nie stwierdzono występowania zależności między liczbą *Faecalibacterium prausnitzii* i *Escherichia coli* a wskaźnikiem PASI [25]. W warunkach fizjologicznych u dorosłego człowieka kolonizacja *Faecalibacterium prausnitzii* (typ *Firmicutes*, klasa *Clostridium*) stanowi ponad 5% ogólnej flory bakteryjnej jelit [56]. Bakteria ta jest jednym z podstawowych źródeł krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFAs), głównie kwasu masłowego. Kwas ten odgrywa istotną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu komórek nabłonka jelitowego, stanowiąc ich najważniejsze źródło energii. Wykazano ponadto, że w ogromnym stopniu przyczynia się do regeneracji uszkodzonych kolonocytów, indukcji limfocytów Treg, zmniejszenia stresu oksydacyjnego i do poprawy funkcjonowania bariery jelitowej [3, 50, 81, 86]. Istotne obniżenie odsetka bakterii rodzaju *Fecalibacterium* u pacjentów z łuszczycą wykazali Hidalgo-Cantabrana i wsp. [37], natomiast w badaniach przeprowadzonych przez Shapiro i wsp. oraz Codoñer i wsp. stwierdzono ich istotny wzrost [18, 73].

Codoñer i wsp. zaobserwowali wyraźne odmienności w porównaniu do przytoczonych wyżej wyników. W odróżnieniu od pozostałych badań, grupę kontrolną stanowiła baza danych, co przekłada się na zróżnicowanie geograficzne i rasowe między grupami [18].

Interpretacja odsetka wyższych jednostek taksonomicznych powinna charakteryzować się dużą ostrożnością. Dana grupa taksonomiczna może obejmować zarówno

bakterie wpływające korzystnie, jak i te niekorzystne. Obniżenie odsetka bakterii typu *Firmicutes* w niektórych badaniach może być związane z obniżaniem liczby należących do tego typu bakterii o korzystnym wpływie, np. *Faecalibacterium prausnitzii*. Jednak w badaniu Hidalgo-Cantabrana i wsp. stwierdzono wzrost ilościowy bakterii typu *Firmicutes* mimo istotnego obniżenia rodzaju *Fecalibacterium* [37]. Analiza na poziomie gatunku, a nawet szczepu, wydaje się tu bardziej pomocna.

Badania oceniające mikrobiotę jelitową w łuszczycy są nieliczne. Dotychczas nie udało się jednoznacznie określić charakterystycznego dla łuszczycy składu mikrobioty jelitowej. Uzyskane wyniki przytoczonych badań częściowo się od siebie różnią w poszczególnych jednostkach taksonomicznych. W pewnym stopniu może to wynikać ze zróżnicowania metod diagnostycznych oraz niejednorodnych grup badawczych pod względem zarówno nasilenia procesu chorobowego (PASI), jak i doboru rasowego. Jednak stałą obserwacją wszystkich doniesień było stwierdzenie istotnych różnic między mikrobiotą jelitową chorych na łuszczycę w porównaniu do zdrowej populacji, co wskazuje na związek między dysbiozą jelitową a łuszczycą [14, 18, 25, 37, 39, 53, 72, 73, 77]. Bardziej istotna wydaje się nie tyle liczebność poszczególnych jednostek taksonomicznych, co ich dysproporcje prowadzące do zaburzeń równowagi metabolicznej. Badania ujawniły, że gatunki występujące w stosunkowo niewielkiej liczbie mogą przejawiać większy potencjał metaboliczny [41, 51]. Poczyniona w niektórych badaniach obserwacja ujawniająca zależność między zmianami mikrobioty a poziomem metabolitów i wskaźników zapalenia, może potwierdzać jej udział w rozwoju stanu zapalnego [15, 39, 53, 72]. W badaniach przeprowadzonych przez Shapiro i wsp. [73] oraz Chen i wsp. [14], istotnym zmianom strukturalnym mikrobioty jelitowej towarzyszyły odmienności w zakresie funkcjonalnym. W grupie chorych stwierdzono m.in. zmniejszenie ekspresji genów kodujących metabolizm energetyczny oraz glutation [73], odmienności w genach kodujących transport węglowodanów oraz chemotaksję [14]. Dlatego też istotne znaczenie w diagnostyce odgrywają nie tylko badania genomu (genomika) i aktywności genów (transkryptomika), ale także ocena białek (proteomika) i metabolitów (metabolomika i metabonomika) [20, 52] oraz ich wzajemnego oddziaływanie, czym zajmuje się biologia systemowa [19, 64, 67].

KANDYDOZA A ŁUSZCZYCA

Grzyby należące do rodzaju *Candida*, poza bakteriami, tworzą w warunkach fizjologicznych prawidłowy składnik mikrobioty jelitowej, pozostając w równowadze z jego układem odpornościowym. Zachwianie tej równowagi towarzyszy rozwojowi różnych stanów chorobowych. W piśmiennictwie medycznym dostępne są wyniki badań, w których autorzy podkreślają udział drożdżaków w patogenezie łuszczycy. Wyniki dostępnych badań oceniających grzyby z rodzaju *Candida* w przewodzie pokarmowym oraz jamie ustnej u pacjentów z łuszczycą

podsumowano w tabeli 2. Picciani i wsp. wykorzystali w swych badaniach metodę oceny cytopatologicznej, natomiast pozostali badacze stosowali metodę hodowli. Grupy badawcze pochodziły z różnych rejonów geograficznych, a metody pobierania materiału z jamy ustnej były odmienne.

We wszystkich przeprowadzonych badaniach u chorych na łuszczycę stwierdzano istotnie większą kolonizację drożdżakami z rodzaju *Candida* zarówno błon śluzowych jamy ustnej [16, 45, 63, 84], jak i jelit [10, 84]. Największe rozbieżności w uzyskanych wynikach próbek z jamy ustnej między grupą chorych na łuszczycę a zdrową populacją stwierdzono w badaniach przeprowadzonych przez Lesan i wsp. [45] oraz Picciani i wsp. [63]. W odróżnieniu od pozostałych prac, badacze zastosowali wiele kryteriów wykluczających (m.in. stosowanie niektórych leków, używanie protezy), aby ograniczyć wpływ innych czynników na wyniki badań [45, 63].

Najczęstszym identyfikowanym gatunkiem była *Candida albicans* [10, 16, 84]. Znaczna część przypadków kandydozy jamy ustnej była bezobjawowa [45, 63].

Wykazano istotną korelację między liczbą kolonii *Candida* spp. w jamie ustnej (Lesan i wsp.) i obecnością kandydozy w badaniu cytopatologicznym jamy ustnej (Picciani i wsp.) a wskaźnikiem PASI. Obserwacja ta nie została jednak potwierdzona przez innych badaczy. Waldman i wsp. oraz Buslau i wsp. nie stwierdzili istotnej zależności między kolonizacją grzybami *Candida* spp. w jamie ustnej a wskaźnikiem PASI. Waldman i wsp. wykazali natomiast istotną statystycznie odwrotną zależność między wiekiem ujawnienia się choroby a liczbą kolonii *Candida* spp. w kale. Chularojanamontri i wsp., w przeciwieństwie do Picciani i wsp., obserwowali istotną pozytywną korelację między kolonizacją *Candida* spp. w jamie ustnej a stosowaniem leczenia systemowego łuszczycy [10, 16, 45, 63, 84]. Zaprezentowane wyżej wyniki wskazują na zwiększone ryzyko rozwoju drożdżycy u pacjentów leczonych immunosupresyjnie, co może stwarzać potrzebę dołączenia leczenia przeciwdrożdżakowego w tej grupie chorych.

BARIERA JELITOWA W ŁUSZCZYCY

Bariera jelitowa to powierzchnia około 300 m², jej podstawową funkcją jest wchłanianie wody, elektrolitów i substancji odżywczych dostarczanych z pożywieniem oraz wydalanie substancji szkodliwych i drobnoustrojów chorobotwórczych. W skład bariery jelitowej wchodzi wiele funkcjonalnie uzupełniających się elementów, z których zewnętrzny odpowiada za ochronę fizyczną, a wewnętrzny immunologiczną. Regulacja działania bariery jelitowej jest uzależniona od wzajemnych interakcji między komórkami nabłonka jelitowego, komórkami odpornościowymi i mikroflorą jelitową. Ich zrównoważone funkcjonowanie jest ściśle związane z prawidłową przepuszczalnością ściany jelitowej. Morfologicznie wewnętrzną warstwę ściany jelit tworzy pojedyncza war-

stwa ściśle przylegających enterocytów. Zawiera także komórki kubkowe odpowiadające za wytwarzanie śluzu jelitowego oraz immunologicznie aktywne komórki Panetha. Wyścielający tą wewnętrzną warstwę śluz zapobiega przyleganiu patogenów do komórek nabłonka jelitowego. Tworzy także środowisko dla bakterii komensalnych, które w istotny sposób przyczyniają się do prawidłowego funkcjonowania bariery jelitowej. Dysbioza jelitowa, poprzez zaburzoną homeostazę i promowanie odpowiedzi prozapalnej, może doprowadzić do upośledzenia bariery jelitowej. Również uszkodzenie nabłonka może indukować dysbiozę jelitową [6, 9, 11, 33, 70, 85].

Badania doświadczalne przeprowadzone przez Scarpa i wsp. w grupie chorych na łuszczycę ujawniły obecność stanu zapalnego jelita w grupie 15 pacjentów z łuszczycą zwykłą i współistniejącym łuszczycowym zapaleniem stawów. Autorzy ocenili stan ściany jelit badaniem kolonoskopowym oraz badaniem histopatologicznym. Zarówno obraz makroskopowy, jak i mikroskopowy potwierdził obecność stanu zapalnego ściany jelita u chorych na łuszczycę w porównaniu do grupy 10 osób zdrowych stanowiących kontrolę. U wszystkich 15 pacjentów ujawniono większą liczbę komórek plazmatycznych i limfocytów w blaszce właściwej oraz neutrofilów tworzących nacieki zapalne. Ponadto u 60% pacjentów widoczne były również makroskopowe cechy zapalenia, takie jak zaczerwienienie i obrzęk błony śluzowej. W grupie kontrolnej nie obserwowano cech zapalenia, zarówno makroskopowych, jak i mikroskopowych [71].

Na upośledzoną funkcję bariery jelitowej u chorych na łuszczycę wskazują także wyniki badań przeprowadzonych przez Humperta i wsp. [40] oraz Sikorę i wsp. [74]. Autorzy oceniali przepuszczalność ściany jelitowej, wykorzystując test nerkowego wydalania kwasu wersenowego znakowanego izotopem 51 chromu (51Cr-EDTA). U chorych na łuszczycę (n = 15), w porównaniu z grupą kontrolną (n = 15), stwierdzili istotny wzrost ilości 51Cr-EDTA w dobowej zbiorce moczu [40]. W innym badaniu u chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy (n = 20) autorzy wykazali, w porównaniu z grupą kontrolną (n = 20), istotnie wyższy poziom osoczowych markerów uszkodzenia bariery jelitowej, to jest kładyny-3 oraz jelitowego białka wiążącego kwas tłuszczowy (I-FABP) [74]. W badaniu eksperymentalnym, przeprowadzonym na szczurach, Gollin i wsp. wykazali istotny wzrost stężenia I-FABP we krwi obwodowej przy jednoczesnym obniżaniu się perfuzji jelitowej i uszkodzeniu komórek nabłonka jelitowego [29]. Kładyny to białka tworzące ściśle złącza między komórkami nabłonka jelitowego determinujące integralność bariery jelitowej [44]. Istotnie wyższe stężenie I-FABP potwierdzili Sikora i wsp. w większej grupie chorych (n = 80, PASI 12). Ponadto autorzy zaobserwowali istotną dodatnią korelację I-FABP ze wskaźnikiem BMI. Obserwacja ta wskazuje, że negatywny wpływ otyłości na łuszczycę wiąże się z upośledzeniem bariery jelitowej. Stwierdzono istotną, lecz niezależną od BMI, dodatnią korelację I-FABP ze wskaźnikiem PASI oraz z nasileniem zapalenia ocenia-

nym jako stosunek neutrofilów do limfocytów (NLR). Sugeruje to wzajemne powiązania między NLR a PASI oraz wpływ bariery jelitowej na aktywność choroby [75].

Upośledzenie bariery jelitowej przyczynia się do wzrostu przenikania bakterii i toksyn z przewodu pokarmowego do naczyń krwionośnych. Ramirez-Bosca i wsp. [66] w grupie chorych na łuszczycę wykazali częstszą obecność bakteryjnego DNA we krwi obwodowej. W badaniu obejmującym 54 pacjentów, będących w aktywnej fazie łuszczycy oraz 27 zdrowych osób, autorzy oceniali poziom bakteryjnego DNA oraz cytokin prozapalnych (IL-1B, -6, -12, TNF-alfa, IFN-gamma). Obecność bakteryjnego DNA stwierdzili tylko w grupie chorych (30%). Pałeczki *Escherichia coli* obecne były w największej liczbie próbek ($n = 9$), w pojedynczych próbkach natomiast zidentyfikowano: *Klebsiellę pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus pyogenes* i *Shigellę fresneli*. Ponieważ gatunki te są stałą florą jelitową, autorzy wskazali na jelito jako źródło zidentyfikowanego we krwi obwodowej bakteryjnego DNA. Pacjenci, u których we krwi obwodowej wykryto obecność bakteryjnego DNA, mieli również istotnie wyższy poziom analizowanych cytokin prozapalnych w porównaniu do grupy pozostałych chorych oraz zdrowych ochotników. W badaniu zaobserwowano ponadto, że bakteryjny DNA istotnie częściej był obecny u osób z dłuższym wywiadem łuszczycowym i początkiem choroby w młodym wieku. Chorzy z obecnością bakteryjnego DNA we krwi obwodowej prezentowali mniejszą różnorodność składu mikrobioty niż pacjenci bez obecności bakteryjnego DNA we krwi obwodowej. Badacze zwrócili także uwagę na dominację bakterii rodzaju *Prevotella* oraz zmniejszenie liczebności bakterii *Bacteroides* do *Faecalibacterium* w mikrobiocie jelitowej jako potencjalne czynniki ryzyka translokacji bakterii do krwi obwodowej [18, 66].

PODSUMOWANIE

Przedstawione wyżej badania ujawniają możliwość istnienia wzajemnych powiązań między składem flory jelitowej a rozwojem łuszczycy, co może mieć znaczenie w etiopatogenezie tej zapalnej choroby skóry.

O roli patogenów w zaostrzeniu się chorób zapalnych świadczą badania, w których po zastosowaniu antybiotyku obserwowano ustępowanie łuszczycowego zapalenia skóry [61, 87]. Ustępowaniu choroby towarzyszyło obniżanie się odsetka bakterii rodzaju *Firmicutes* z relatywnym wzrostem *Bacteroidetes* oraz aktywacja komórek dendrytycznych promujących limfocyty T regulatorowe [61]. Liczne prace potwierdzają korzystny wpływ doustnej suplementacji probiotykami na uzyskanie remisji klinicznej łuszczycy [34, 58, 83].

Jednak dokładne mechanizmy wpływu mikrobioty jelitowej na rozwój łuszczycy nie są dokładnie poznane. Wydaje się więc uzasadnione prowadzenie dalszych badań, które mogłyby się przyczynić do lepszego poznania dokładnych mechanizmów wpływu dysbiozy jelitowej na zaburzenia immunologiczne i zapalne występujące w łuszczycy. Dysbioza, w odróżnieniu od innych nieprawidłowości obserwowanych w łuszczycy, wydaje się bardziej podatna na działania przywracające stan równowagi fizjologicznej. Uzyskane wyniki badań pozwoliłyby na wprowadzenie spersonalizowanej terapii z użyciem prebiotyków i probiotyków, które w odróżnieniu od innych przyjętych metod leczenia łuszczycy nie stwarzałyby ryzyka rozwoju tak wielu działań niepożądanych, związanych zarówno z ich ingerencją w mechanizmy immunologiczne, jak i działaniem toksycznym.

Tabela 1. Bakterie jelitowe w łuszczycy

Autorzy	Liczebność	Charakterystyka grupy (podane wartości to średnia)	Metodyka	Wyniki (tylko istotne statystycznie)
Masallat i wsp. [53]	P = 45, C = 45	populacja egipska; P: PASI 11; C: dopasowanie: wiek, płeć, BMI; kryteria wykluczające: antybiotyki/leki immunosupresyjne 3 miesiące wcześniej, probiotyki, dieta, choroba zapalna jelit, operacje brzuszne	liczba kopii genu 16S rRNA; real time PCR; całkowita ilość bakterii oraz ocena tylko 3 typów: <i>Firmicutes</i> , <i>Bacteroidetes</i> , <i>Actinobacteria</i>	P vs C: TYP: ↑ <i>Firmicutes</i> / <i>Bacteroidetes</i> ratio (9,02 vs 3,18), ↓ <i>Actinobacteria</i> (62% liczby kopii genów grupy kontrolnej)
Huang i wsp. [39]	PPsA = 35; C = 27	populacja chińska; kryteria wykluczające: antybiotyki lub probiotyki miesiąc wcześniej, operacja brzuszna, choroby jelit, choroba metaboliczna; P: ciężkie nasilenie u 34%, różne typy łuszczycy (zwyczajna = 16, krostkowa, stawowa, erytrodermiczna)	V4 i V5 16S rRNA	PPsA vs C: TYP: ↓ <i>Firmicutes</i> , ↑ <i>Bacteroidetes</i> ; RODZAJ: ↑ <i>Bacteroides</i> (B), ↑ <i>Parabacteroides</i> (B), ↑ <i>Bacillus</i> (F), ↓ <i>Streptococcus</i> (F); PsA vs P: RODZAJ: ↓ <i>Bifidobacterium</i> (A), ↑ <i>Coprococcus</i> (F), ↑ <i>Ruminococcus</i> (F), ↑ <i>Veillonella</i> (F), ↑ <i>Bacillus</i> (F)

Autorzy	Liczebność	Charakterystyka grupy (podane wartości to średnia)	Metodyka	Wyniki (tylko istotne statystycznie)
Scher i wsp. [72]	PsA = 16, P = 15, C = 17	populacja amerykańska; PsA: PASI 5, czas trwania choroby 0,8 miesiący, bez immunosupresji, DAS28 4,8; P: PASI 6, czas trwania choroby 16 miesięcy; C: dopasowanie: wiek, płeć i rasa	V1-V2 16S rRNA, pirosekwencjonowanie (wersja 454)	PsA, P vs C: ↓ różnorodność; RODZAJ: ↓ <i>Coprococcus</i> (F); PsA vs C: RODZAJ: ↓ <i>Ruminococcus</i> (F), ↓ <i>Pseudobutyribrio</i> (F), ↓ <i>Akkermansia</i> (V); P vs C: KLASA: ↓ <i>Actinobacteria</i> ; RODZAJ: ↓ <i>Coprobacillus</i> (F), ↓ <i>Parabacteroides</i> (B); PsA vs P: TYP: ↓ <i>Firmicutes</i> , ↑ <i>Bacteroidetes</i>
Tan i wsp. [77]	P = 14, C = 14	populacja chińska; P: łuszczyca zwyczajna; kryteria wykluczające: leki przeciwzapalne	V4 16S rRNA, Illumina MiSeq platform	P vs C: TYP: ↓ <i>Verrucomicrobia</i> ; KLASA: ↓ <i>Verrucomicrobiae</i> ; RODZINA: ↓ <i>Verrucomicrobiaceae</i> , ↓ <i>Veillonellaceae</i> (F); RODZAJ: ↓ <i>Akkermansia</i> , ↑ <i>Enterococcus</i> (F), ↑ <i>Bacteroides</i> ; GATUNEK: ↓ <i>Akkermansia muciniphila</i> (V), ↑ <i>Clostridium citroniae</i> (F)
Eppinga i wsp. [25]	P = 29, IBD = 31, P+IBD = 13, C = 33	populacja holenderska; większość PASI <10; większość chorych z IBD (w obu grupach) to choroba Crohna oraz leczona immunosupresyjnie; kryteria wykluczające: antybiotyki 8 tygodni wcześniej, infekcja, zespół jelita wrażliwego; operacje brzuszne: P+IBD = 54% vs IBD = 15%; C: dopasowanie: wiek, płeć, dieta, BMI, nikotynizm	ilościowa metoda PCR (qPCR), liczba kopii wszystkich bakterii oraz tylko <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> i <i>Escherichia coli</i>	P, P+IBD vs C: GATUNEK: ↓ <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> (F), ↑ <i>Escherichia coli</i>
Codoner i wsp. [18]	P = 52, C >300 (baza danych Human Microbiome Project)	P: populacja hiszpańska, PASI 13, kryteria wykluczające: leki immunosupresyjne 3 miesiące wcześniej, antybiotyki 2 tygodnie wcześniej, infekcja bakteryjna, marskość wątroby, choroby jelit; C: dopasowanie: płeć i wiek	V3-V4 16S rRNA, MiSeq Illumina Platform, porównanie na poziomie jedynie rodzaju	P vs C: ↑ różnorodność; RODZAJ: ↑ <i>Akkermansia</i> (V), ↑ <i>Faecalibacterium</i> (F), ↓ <i>Bacteroides</i>
Hidalgo-Cantabrana i wsp. [37]	P = 19, C = 20	populacja hiszpańska w Asturii; P: PASI 12, u 4 współistniejące łuszczycowe zapalenie stawów, kryteria wykluczające: leczenie systemowe łuszczycy, antybiotyki i probiotyki 3 miesiące wcześniej; C: dopasowanie: region geograficzny, kryteria wykluczające: leki ogólne lub probiotyki 6 miesięcy wcześniej	V2-V3 16S rRNA	P vs C: ↓ różnorodność; TYP: ↑ <i>Firmicutes</i> , ↓ <i>Bacteroidetes</i> , ↑ <i>Actinobacteria</i> , ↓ <i>Proteobacteria</i> ; RODZINA: ↓ <i>Veillonellaceae</i> (F); RODZAJ: ↑ <i>Ruminococcus</i> (F), ↓ <i>Faecalibacterium</i> (F), ↓ <i>Bacteroides</i> (B), ↓ <i>Parabacteroides</i> (B), ↓ <i>Paraprevotella</i> (B), ↑ <i>Bifidobacterium</i> (A)
Chen i wsp. [14]	P = 32, C = 64	populacja tajwańska; kryteria wykluczające: łuszczyca krostkowa, erythrodermia, chemioterapia, radioterapia, operacja brzuszna, nowotwór złośliwy, IPP, bloker receptora H2, antybiotyki i probiotyki miesiąc wcześniej; C: dopasowanie: płeć, wiek, BMI	V3-V4 16S rRNA, Illumina MiSeq 2000 Platform	P vs C: TYP: ↑ <i>Firmicutes</i> , ↓ <i>Bacteroidetes</i>

Autorzy	Liczebność	Charakterystyka grupy (podane wartości to średnia)	Metodyka	Wyniki (tylko istotne statystycznie)
Shapiro i wsp. [73]	P = 24, C = 22	populacja izraelska; P: starsi, większe BMI; C: dopasowanie: płeć, współchorobowość, probiotyki; kryteria wykluczenia: antybiotyki 3 miesiące wcześniej	V4 16S rRNA, Illumina MiSeq Platform	P vs C: TYP: ↑ <i>Firmicutes</i> , ↓ <i>Bacteroidetes</i> , ↑ <i>Actinobacteria</i> , ↓ <i>Proteobacteria</i> ; RODZAJ: ↑ <i>Ruminococcus</i> , ↑ <i>Coprococcus</i> , ↑ <i>Blautia</i> (F), ↓ <i>Sutterella</i> (P), ↑ <i>Faecalibacterium</i> ; GATUNEK: ↑ <i>Dorea formicigenerans</i> (F), ↑ <i>Ruminococcus gravus</i> ((F), rodzaj <i>Blautia</i>), ↓ <i>Prevotella copri</i> (B), ↑ <i>Collinsella aerofaciens</i> (A)

P = łuszczyca zwyczajna, **PsA** = łuszczycowe zapalenie stawów, **C** = grupa kontrolna (zdrowi), **IBD** = nieswoiste zapalenie jelit, **PASI** = skala nasilenia łuszczyki PASI, **PCR** = reakcja łańcuchowa polimerazy, **NLPZ** = niesteroidowe leki przeciwzapalne, **DAS28** = stopień aktywności choroby DAS28, **rRNA** = rybosomowy kwas rybonukleinowy, **IPP** = inhibitor pompy protonowej, **(F)** = należący do typu *Firmicutes*, **(B)** = należący do typu *Bacteroidetes*, **(A)** = należący do typu *Actinobacteria*, **(P)** = należący do typu *Proteobacteria*, **(V)** = należący do typu *Verrucomicrobia*

Tabela 2. *Candida* spp. w przewodzie pokarmowym u pacjentów z łuszczyką

Autorzy	Liczebność	Charakterystyka grupy (podane wartości to średnia)	Materiał, metody	Wyniki (tylko istotne statystycznie)
Buslau i wsp. [10]	P = 343, C = 50	populacja niemiecka	próbki kału, hodowla	wynik dodatni <i>Candida</i> spp. P vs C: 68% vs 54%
Waldman i wsp. [84]	P = 50, C = 50	populacja żydowska izraelska, PASI 14	próbki kału, cała niestymulowana ślina; hodowla	wynik dodatni <i>Candida</i> spp. P vs C: w kale: 72% vs 46%, w ślinie: 78% vs 50%
Lesan i wsp. [45]	P = 70, C = 70	populacja irańska; P: PASI 13 (>12 u 47%), u 40% fototerapia; kryteria wykluczające: leczenie systemowe łuszczyki w wywiadzie, hospitalizacja, używanie protez, antybiotyki, leki przeciwgrzybicze i GKS 2 miesiące wcześniej, radioterapia, choroby układowe	wymaz z jamy ustnej, hodowla	wynik dodatni <i>Candida</i> spp. P vs C: 20% vs 2,8%
Chularojanamontri i wsp. [16]	P = 60, C = 60	populacja tajlandzka, P: 55% leczonych systemowo	wymaz i popłuczyny z jamy ustnej, hodowla	wynik dodatni <i>Candida</i> spp. P vs C: 30% vs 13,3%
Picciani i wsp. [63]	P = 140, C = 140	populacja brazylijska; P: PASI > 12 u 29%, 62% leczonych systemowo; kryteria wykluczające: hospitalizacja, proteza, choroby układowe inne niż nadciśnienie tętnicze, antybiotyki, leki przeciwgrzybicze i GKS 2 tygodnie wcześniej	zeskrobiny z języka, badanie cytopatologiczne	wynik dodatni (kandydoza) P vs C: 26% vs 0%

P = łuszczyca zwyczajna, **C** = grupa kontrolna (zdrowi), **PASI** = skala nasilenia łuszczyki PASI, **GKS** = glikokortykosteroidy

PIŚMIENICTWO

[1] Alekseyenko A.V., Perez-Perez G.I., De Souza A., Strober B., Gao Z., Bihan M., Li K., Methé B.A., Blaser M.J.: Community differentiation of the cutaneous microbiota in psoriasis. *Microbiome*, 2013; 1: 31

[2] Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Le Paslier D., Yamada T., Mende D.R., Fernandes G.R., Tap J., Bruls T., Batto J.M., Bertalan M., Borruel N., Casellas F., Fernandez L., Gautier L. i wsp.: Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, 2011; 473: 174–180

[3] Atarashi K., Tanoue T., Shima T., Imaoka A., Kuwahara T., Momose Y., Cheng G., Yamasaki S., Saito T., Ohba Y., Taniguchi T., Takeda K., Hori S., Ivanov I.I., Umesaki Y. i wsp.: Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science*, 2011; 331: 337–341

[4] Ayala-Fontán N., Soler D.C., McCormick T.S.: Current knowledge on psoriasis and autoimmune diseases. *Psoriasis*, 2016; 6: 7–32

- [5] Baker B.S., Powles A., Fry L.: Peptidoglycan: A major aetiological factor for psoriasis? *Trends Immunol.*, 2006; 27: 545–551
- [6] Bischoff S.C.: ‘Gut health’: a new objective in medicine? *BMC Med.*, 2011; 9: 24
- [7] Borrel G., Harris H.M., Tottey W., Mihajlovski A., Parisot N., Peyretailade E., Peyret P., Gribaldo S., O’Toole P.W., Brugère J.F.: Genome sequence of “*Candidatus Methanomethylophilus alvus*” Mx1201, a methanogenic archaeon from the human gut belonging to a seventh order of methanogens. *J. Bacteriol.*, 2012; 194: 6944–6945
- [8] Boyman O., Conrad C., Tonel G., Gilliet M., Nestle F.O.: The pathogenic role of tissue-resident immune cells in psoriasis. *Trends Immunol.*, 2007; 28: 51–57
- [9] Brandtzaeg P.: The gut as communicator between environment and host: Immunological consequences. *Eur. J. Pharmacol.*, 2011; 668: S16–S32
- [10] Buslau M., Menzel I., Holzmann H.: Fungal flora of human faeces in psoriasis and atopic dermatitis. *Mycoses*, 1990; 33: 90–94
- [11] Camilleri M., Madsen K., Spiller R., Greenwood-Van Meerveld B., Verne G.N.: Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2012; 24: 503–512
- [12] Canani R.B., Costanzo M.D., Leone L., Bedogni G., Brambilla P., Cianfarani S., Nobili V., Pietrobello A., Agostoni C.: Epigenetic mechanisms elicited by nutrition in early life. *Nutr. Res. Rev.*, 2011; 24: 198–205
- [13] Capon F.: The genetic basis of psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017; 18: E2526
- [14] Chen Y.J., Ho H.J., Tseng C.H., Lai Z.L., Shieh J.J., Wu C.Y.: Intestinal microbiota profiling and predicted metabolic dysregulation in psoriasis patients. *Exp Dermatol.*, 2018; 27: 1336–1343
- [15] Cho C.E., Taesuwan S., Malysheva O.V., Bender E., Tulchinsky N.F., Yan J., Sutter J.L., Caudill M.A.: Trimethylamine-N-oxide (TMAO) response to animal source foods varies among healthy young men and is influenced by their gut microbiota composition: A randomized controlled trial. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2016; 61: 1600324
- [16] Chularojanamontri L., Wongpraparut C., Tuchinda P., Winayanuwattikun W., Boonyasiri A., Kulthanan K., Thamlikitkul V.: Oral *Candida* colonization in Thai patients with psoriasis. *J. Med. Assoc. Thai.*, 2016; 99: 84–87
- [17] Claesson M.J., Cusack S., O’Sullivan O., Greene-Diniz R., De Weerd H., Flannery E., Marchesi J.R., Falush D., Dinan T., Fitzgerald G., Stanton C., van Sinderen D., O’Connor M., Harnedy N., O’Connor K. i wsp.: Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011; 108: 4586–4591
- [18] Codoñer F.M., Ramírez-Bosca A., Climent E., Carrión-Gutiérrez M., Guerrero M., Pérez-Orquín J.M., Horga de la Parte J., Genovés S., Ramón D., Navarro-López V., Chenoll E.: Gut microbial composition in patients with psoriasis. *Sci. Rep.*, 2018; 8: 3812
- [19] Cotillard A., Kennedy S.P., Kong L.C., Prifti E., Pons N., Le Chatelier E., Almeida M., Quinquis B., Levenez F., Galleron N., Gougis S., Rizkalla S., Batto J.M., Renault P., ANR MicroObes consortium i wsp.: Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*, 2013; 500: 585–588
- [20] Daniel H., Gholami A.M., Berry D., Desmarchelier C., Hahne H., Loh G., Mondot S., Lepage P., Rothballer M., Walker A., Böhm C., Wenning M., Wagner M., Blaut M., Schmitt-Kopplin P. i wsp.: High-fat diet alters gut microbiota physiology in mice. *ISME J.*, 2014; 8: 295–308
- [21] Davison S.C., Allen M.H., Mallon E., Barker J.N.: Contrasting patterns of streptococcal superantigen-induced T-cell proliferation in guttate vs. chronic plaque psoriasis. *Br. J. Dermatol.*, 2001; 145: 245–251
- [22] de Groot P.F., Belzer C., Aydin Ö., Levin E., Levels J.H., Aalvink S., Boot F., Holleman F., van Raalte D.H., Scheithauer T.P., Simsek S., Schaap F.G., Olde Damink S.W.M., Roep B.O., Hoekstra J.B. i wsp.: Distinct fecal and oral microbiota composition in human type 1 diabetes, an observational study. *PLoS One*, 2017; 12: e0188475
- [23] Drago L., De Grandi R., Altomare G., Pigatto P., Rossi O., Toscano M.: Skin microbiota of first cousins affected by psoriasis and atopic dermatitis. *Clin. Mol. Allergy*, 2016; 14: 2
- [24] Dziarski R., Gupta D.: Review: Mammalian peptidoglycan recognition proteins (PGRPs) in innate immunity. *Innate Immun.*, 2010; 16: 168–174
- [25] Eppinga H., Sperna Weiland C.J., Thio H.B., van der Woude C.J., Nijsten T.E., Peppelenbosch M.P., Konstantinov S.R.: Similar depletion of protective *Faecalibacterium prausnitzii* in psoriasis and inflammatory bowel disease, but not in hidradenitis suppurativa. *J. Crohns Colitis*, 2016; 10: 1067–1075
- [26] Fahlén A., Engstrand L., Baker B.S., Powles A., Fry L.: Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin. *Arch. Dermatol. Res.*, 2012; 304: 15–22
- [27] Fouhy F., Ross R.P., Fitzgerald G.F., Stanton C., Cotter P.D.: Composition of the early intestinal microbiota: knowledge, knowledge gaps and the use of high-throughput sequencing to address these gaps. *Gut Microbes*, 2012; 3: 203–220
- [28] Gao Z., Tseng C.H., Strober B.E., Pei Z., Blaser M.J.: Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions. *PLoS One*, 2008; 3: e2719
- [29] Gollin G., Marks C., Marks W.H.: Intestinal fatty acid binding protein in serum and urine reflects early ischemic injury to the small bowel. *Surgery*, 1993; 113: 545–551
- [30] Gottlieb A.B., Kircik L., Eisen D., Jackson J.M., Boh E.E., Strober B.E., Frankel E., Xia H.A., Stevens S.R.: Use of etanercept for psoriatic arthritis in the dermatology clinic: the Experience Diagnosing, Understanding Care, and Treatment with Etanercept (EDUCATE) study. *J. Dermatol. Treat.*, 2006; 17: 343–352
- [31] Grice E.A., Segre J.A.: The skin microbiome. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2011; 9: 244–253
- [32] Groeger D., O’Mahony L., Murphy E.F., Bourke J.F., Dinan T.G., Kiely B., Shanahan F., Quigley E.M.: *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes*, 2013; 4: 325–339
- [33] Groschwitz K.R., Hogan S.P.: Intestinal barrier function: Molecular regulation and disease pathogenesis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009; 124: 3–20
- [34] Gueniche A., Philippe D., Bastien P., Reuteler G., Blum S., Castiel-Higounenc I., Breton L., Benyacoub J.: Randomised double-blind placebo-controlled study of the effect of *Lactobacillus paracasei* NCC 2461 on skin reactivity. *Benef. Microbes*, 2014; 5: 137–145
- [35] Henseler T., Christophers E.: Disease concomitance in psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1995; 32: 982–986
- [36] Hevia A., Milani C., López P., Cuervo A., Arboleya S., Duranti S., Turróni F., González S., Suárez A., Gueimonde M., Ventura M., Sánchez B., Margolles A.: Intestinal dysbiosis associated with systemic lupus erythematosus. *mBio*, 2014; 5: e01548–14
- [37] Hidalgo-Cantabrana C., Gómez J., Delgado S., Requena-López S., Queiro-Silva R., Margolles A., Coto E., Sánchez B., Coto-Segura P.: Gut microbiota dysbiosis in a cohort of patients with psoriasis. *Br. J. Dermatol.*, 2019; 181: 1287–1295
- [38] Hindson J.: Multiple sclerosis: A possible link between multiple sclerosis and gut microbiota. *Nat. Rev. Neurol.*, 2017; 13: 705
- [39] Huang L., Gao R., Yu N., Zhu Y., Ding Y., Qin H.: Dysbiosis of gut microbiota was closely associated with psoriasis. *Sci. China Life Sci.*, 2019; 62: 807–815
- [40] Humbert P., Bidet A., Treffel P., Drobacheff C., Agache P.: Intestinal permeability in patients with psoriasis. *J. Dermatol. Sci.*, 1991; 2: 324–326
- [41] Jones B.V., Begley M., Hill C., Gahan C.G., Marchesi J.R.: Functional and comparative metagenomic analysis of bile salt hydrolase activity in the human gut microbiome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008; 105: 13580–13585

- [42] Jovel J., Patterson J., Wang W., Hotte N., O'Keefe S., Mitchel T., Perry T., Kao D., Mason A.L., Madsen K.L., Wong G.K.: Characterization of the gut microbiome using 16S or shotgun metagenomics. *Front. Microbiol.*, 2016; 7: 459
- [43] Kainu K., Kivinen K., Zucchelli M., Suomela S., Kere J., Inerot A., Baker B.S., Powles A.V., Fry L., Samuelsson L., Saarialho-Kere U.: Association of psoriasis to PGLYRP and SPRR genes at PSORS4 locus on 1q shows heterogeneity between Finnish, Swedish and Irish families. *Exp. Dermatol.*, 2009; 18: 109–115
- [44] Lee S.H.: Intestinal permeability regulation by tight junction: Implication on inflammatory bowel diseases. *Intest. Res.*, 2015; 13: 11–18
- [45] Lesan S., Toosi R., Aliakbarzadeh R., Daneshpazhooh M., Mahmouidi L., Tavakolpour S., Mahmouidi H.: Oral Candida colonization and plaque type psoriasis: Is there any relationship? *J. Investig. Clin. Dent.*, 2018; 9: e12335
- [46] Lewis D.J., Chan W.H., Hinojosa T., Hsu S., Feldman S.R.: Mechanisms of microbial pathogenesis and the role of the skin microbiome in psoriasis: A review. *Clin Dermatol.*, 2019; 37: 160–166
- [47] Ley R.E., Peterson D.A., Gordon J.I.: Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*, 2006; 124: 837–848
- [48] Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I.: Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 2006; 444: 1022–1023
- [49] Liberato M.V., Nascimento A.S., Ayers S.D., Lin J.Z., Cvoro A., Silveira R.L., Martínez L., Souza P.C., Saidemberg D., Deng T., Amato A.A., Togashi M., Hsueh W.A., Phillips K., Palma M.S. i wsp.: Medium chain fatty acids are selective peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) γ activators and panPPAR partial agonists. *PLoS One*, 2012; 7: e36297
- [50] Lopez-Siles M., Khan T.M., Duncan S.H., Harmsen H.J., Garcia-Gil L.J., Flint H.J.: Cultured representatives of two major phylogroups of human colonic *Faecalibacterium prausnitzii* can utilize pectin, uronic acids, and host-derived substrates for growth. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2012; 78: 420–428
- [51] Luo C., Tsementzi D., Kyrpidis N. C., Konstantinidis K.T.: Individual genome assembly from complex community short-read metagenomic datasets. *ISME J.*, 2012; 6: 898–901
- [52] Marcobal A., Kashyap P.C., Nelson T.A., Aronov P.A., Donia M.S., Spormann A., Fischbach M.A., Sonnenburg J.L.: A metabolomic view of how the human gut microbiota impacts the host metabolome using humanized and gnotobiotic mice. *ISME J.*, 2013; 7: 1933–1943
- [53] Masallat D., Moemen D., State A.F.: Gut bacterial microbiota in psoriasis: A case control study. *Afr. J. Microbiol. Res.*, 2016; 10: 1337–1343
- [54] Mazmanian S.K., Round J.L., Kasper D.L.: Amicrobial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature*, 2008; 453: 620–625
- [55] McFadden J., Valdimarsson H., Fry L.: Cross-reactivity between streptococcal M surface antigen and human skin. *Br. J. Dermatol.*, 1991; 125: 443–447
- [56] Miquel S., Martín R., Rossi O., Bermúdez-Humarán L.G., Chatel J.M., Sokol H., Thomas M., Wells J.M., Langella P.: *Faecalibacterium prausnitzii* and human intestinal health. *Curr. Opin. Microbiol.*, 2013; 16: 255–261
- [57] Mitra S., Förster-Fromme K., Damms-Machado A., Scheurenbrand T., Biskup S., Huson D.H., Bischoff S.C.: Analysis of the intestinal microbiota using SOLiD 16S rRNA gene sequencing and SOLiD shotgun sequencing. *BMC Genomics*, 2013; 14: S16
- [58] Nermes M., Kantele J.M., Atosuo T.J., Salminen S., Isolauri E.: Interaction of orally administered *Lactobacillus rhamnosus* GG with skin and gut microbiota and humoral immunity in infants with atopic dermatitis. *Clin. Exp. Allergy*, 2011; 41: 370–377
- [59] Norrind R.: Psoriasis following infections with hemolytic streptococci. *Acta Derm. Venereol.*, 1950; 30: 64–72
- [60] Norrind R.: The significance of infections in the origination of psoriasis. *Scand. J. Rheumatol.*, 1972; 1: 135–144
- [61] Ochoa-Repáraz J., Mielcarz D.W., Wang Y., Begum-Haque S., Dasgupta S., Kasper D.L., Kasper L.H.: A polysaccharide from the human commensal *Bacteroides fragilis* protects against CNS demyelinating disease. *Mucosal Immunol.*, 2010; 3: 487–495
- [62] Palmer C., Bik E.M., DiGiulio D.B., Relman D.A., Brown P.O.: Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.*, 2007; 5: e177
- [63] Picciani B.L., Michalski-Santos B., Carneiro S., Sampaio A.L., Avelleira J.C., Azulay D.R., Pinto J.M., Dias E.P.: Oral candidiasis in patients with psoriasis: Correlation of oral examination and cytopathological evaluation with psoriasis disease severity and treatment. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2013; 68: 986–991
- [64] Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K.S., Manichanh C., Nielsen T., Pons N., Levenez F., Yamada T., Mende D.R., Li J., Xu J., Li S., Li D. i wsp.: A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010; 464: 59–65
- [65] Rajilic-Stojanović M., Smidt H., de Vos W.M.: Diversity of the human gastrointestinal tract microbiota revisited. *Environ. Microbiol.*, 2007; 9: 2125–2136
- [66] Ramírez-Boscá A., Navarro-López V., Martínez-Andrés A., Such J., Francés R., Horga de la Parte J., Asín-Llorca M.: Identification of bacterial DNA in the peripheral blood of patients with active psoriasis. *JAMA Dermatol.*, 2015; 151: 670–671
- [67] Rampelli S., Candela M., Turroni S., Biagi E., Collino S., Franceschi C., O'Toole P.W., Brigidi P.: Functional metagenomic profiling of intestinal microbiome in extreme ageing. *Aging*, 2013; 5: 902–912
- [68] Ritchlin C.T., Colbert R.A., Gladman D.D.: Psoriatic arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 2017; 376: 957–970
- [69] Roh S.W., Abell G.C., Kim K.H., Nam Y.D., Bae J.W.: Comparing microarrays and next-generation sequencing technologies for microbial ecology research. *Trends Biotechnol.*, 2010; 28: 291–299
- [70] Scaldaferrri F., Pizzoferrato M., Gerardi V., Lopetuso L., Gasbarrini A.: The gut barrier: New acquisitions and therapeutic approaches. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2012; 46: S12–S17
- [71] Scarpa R., Manguso F., D'Arienzo A., D'Armiento F.P., Astarita C., Mazzacca G., Ayala F.: Microscopic inflammatory changes in colon of patients with both active psoriasis and psoriatic arthritis without bowel symptoms. *J. Rheumatol.*, 2000; 27: 1241–1246
- [72] Scher J.U., Ubeda C., Artacho A., Attur M., Isaac S., Reddy S.M., Marmon S., Neimann A., Brusca S., Patel T., Manasson J., Pamer E.G., Littman D.R., Abramson S.B.: Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol.*, 2015; 67: 128–139
- [73] Shapiro J., Cohen N.A., Shalev V., Uzan A., Koren O., Maharshak N.: Psoriatic patients have a distinct structural and functional fecal microbiota compared with controls. *J. Dermatol.* 2019; 46: 595–603
- [74] Sikora M., Chrabąszcz M., Maciejewski C., Zaremba M., Waśkiel A., Olszewska M., Rudnicka L.: Intestinal barrier integrity in patients with plaque psoriasis. *J. Dermatol.*, 2018; 45: 1468–1470
- [75] Sikora M., Stec A., Chrabąszcz M., Waśkiel-Burnat A., Zaremba M., Olszewska M., Rudnicka L.: Intestinal fatty acid binding protein, a biomarker of intestinal barrier, is associated with severity of psoriasis. *J. Clin. Med.*, 2019; 12: E1021
- [76] Takemoto A., Cho O., Morohoshi Y., Sugita T., Muto M.: Molecular characterization of the skin fungal microbiome in patients with psoriasis. *J. Dermatol.*, 2015; 42: 166–170

- [77] Tan L., Zhao S., Zhu W., Wu L., Li J., Shen M., Lei L., Chen X., Peng C.: The *Akkermansia muciniphila* is a gut microbiota signature in psoriasis. *Exp. Dermatol.*, 2018; 27: 144-149
- [78] Tett A., Pasolli E., Farina S., Truong D.T., Asnicar F., Zolfo M., Beghini F., Armanini F., Jousson O., De Sanctis V., Bertorelli R., Girolomoni G., Cristofolini M., Segata N.: Unexplored diversity and strain-level structure of the skin microbiome associated with psoriasis. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2017; 3: 14
- [79] Thursby E., Juge N.: Introduction to the human gut microbiota. *Biochem. J.*, 2017; 474: 1823-1836
- [80] Toussiot E., Aubin F., Dumoulin G.: Relationships between adipose tissue and psoriasis, with or without arthritis. *Front. Immunol.*, 2014; 5: 368
- [81] van der Beek C.M., Dejong C.H., Troost F.J., Masclee A.A., Lenaerts K.: Role of short-chain fatty acids in colonic inflammation, carcinogenesis, and mucosal protection and healing. *Nutr. Rev.*, 2017; 75: 286-305
- [82] Veiga P., Gallini C.A., Beal C., Michaud M., Delaney M.L., DuBois A., Khlebnikov A., van Hylckama Vlieg J.E., Punit S, Glickman J.N., Onderdonk A., Glimcher L.H., Garrett W.S.: *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* fermented milk product reduces inflammation by altering a niche for colitogenic microbes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010; 107: 18132-18137
- [83] Vijayashankar M., Raghunath N.: Pustular psoriasis responding to probiotics – A new insight. *Our Dermatol. Online*, 2012; 3: 326-328
- [84] Waldman A., Gilhar A., Duek L., Berdicevsky I.: Incidence of *Candida* in psoriasis – a study on the fungal flora of psoriatic patients. *Mycoses*, 2001; 44: 77-81
- [85] Wells J.M., Brummer R.J., Derrien M., MacDonald T.T., Troost F., Cani P.D., Theodorou V., Dekker J., Méheust A., de Vos W.M., Mercenier A., Nauta A., Garcia-Rodenas C.L.: Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2017; 312: G171-G193
- [86] Wong J.M., de Souza R., Kendall C.W., Emam A., Jenkins D.J.: Colonic health: Fermentation and short chain fatty acids. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2006; 40: 235-243
- [87] Zákostelská Z., Málková J., Klimešová K., Rossmann P., Hornová M., Novosádová I., Stehlíková Z., Kostovčík M., Hudcovic T., Štěpánková R., Jůzlová K., Hercogová J., Tlaskalová-Hogenová H., Kverka M.: Intestinal microbiota promotes psoriasis-like skin inflammation by enhancing Th17 response. *PLoS One*, 2016; 11: e0159539

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.