

The role of the microbiota in connective tissue diseases

Rola mikrobioty w chorobach tkanki łącznej

Aleksandra Fijałkowska, Agnieszka Żebrowska

Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2022, 109, 417–426

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2022.126601>

ABSTRACT

**CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:**
lek. Aleksandra Fijałkowska
Katedra i Klinika Dermatologii
i Wenerologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Łódź, Polska
e-mail: afijalkowska97@gmail.com

Connective tissue diseases are a group of diseases with a complex etiology characterized by abnormal activity of the immune system. In the last decade, the role of the gut microbiota as a potential modulator of diseases such as systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis has attracted significant interest. Deviations in the composition of the intestinal microbiota cause a number of unfavorable consequences that may lead to progression of connective tissue diseases. So far, there is no clear knowledge whether dysbiosis induces the development of these diseases or is a secondary phenomenon to pathological changes occurring in the body. Research is currently underway to develop innovative therapeutic strategies based on regulation of the composition of intestinal bacteria. This may allow limiting the use of basic immunosuppressive drugs associated with high risk of side effects.

Key words: connective tissue diseases, microbiome, dysbiosis.

STRESZCZENIE

Choroby tkanki łącznej stanowią grupę chorób o złożonej etiologii, które cechuje nieprawidłowa aktywność układu immunologicznego. W ostatniej dekadzie duże zainteresowanie wzbudziła rola mikrobioty jelitowej jako potencjalnego czynnika modulującego przebieg chorób, takich jak toczeń rumieniowaty układowy i twardzina układowa. Odchylenia od prawidłowego składu mikrobioty jelitowej powodują liczne niekorzystne następstwa, które mogą prowadzić do progresji chorób tkanki łącznej. Dotychczas nie uzyskano jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy dysbioza indukuje rozwój tych chorób, czy jest wtórnym zjawiskiem do patologicznych zmian zachodzących w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej. Obecnie prowadzone są badania, które mają na celu opracowanie innowacyjnych strategii terapeutycznych opartych na regulacji składu bakterii jelitowych. Celem tych badań jest ograniczenie w przyszłości stosowania leków immunosupresyjnych obarczonych dużym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, stosowanych w podstawowych algorytmach leczenia.

Słowa kluczowe: choroby tkanki łącznej, mikrobiom, dysbioza.

INTRODUCTION

Systemic connective tissue diseases are a heterogeneous group of diseases. Their common feature is the abnormal activity of the immune system directed against the body's own tissues. As a result of the production of numerous antinuclear antibodies (ANA), various organs are damaged [1–3]. Pathogenesis of connective tissue diseases has not been fully understood so far, but it is generally believed that genetic and environmental factors constitute their background [2, 3].

It is assumed that the intestinal microbiome plays an important role in the induction and progression of these diseases. Many studies have analyzed its influence on the development of psoriasis and atopic dermatitis [4, 5]. It is important that this topic is also addressed in the context of other diseases, such as connective tissue diseases.

Berg *et al.* [6] proposed unified definitions of the terms: microbiome and microbiota, according to which microbiome is a characteristic arrangement of microorganisms inhabiting a specific area with separate physicochemical properties [6]. In turn, the microbiota includes microorganisms belonging to different kingdoms (prokaryotes and eukaryotes) [6].

Under physiological conditions, 4 types of bacteria are mainly responsible for maintaining intestinal homeostasis, including *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* and *Proteobacteria* [1], with *Firmicutes* and *Bacteroidetes* being dominant (90%) [3].

Any disturbances in the composition of the microbiota increase the risk of growth of pathogenic bacteria in the digestive tract [5]. The structural and functional similarity between the antigens of these microorganisms and tissues of the body should be taken into account. This phenomenon is known as molecular mimicry and leads to production of autoantibodies that react with antigens of pathogens and antigens of human cells [7].

The aim of this study is to present the role of intestinal dysbiosis in induction and progression of systemic connective tissue diseases. Despite many studies, the question of whether intestinal microbiome composition disorders are the cause or the consequence of these diseases has still not been clearly answered, which is why it is so important to undertake new research that will explain this relationship.

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease with a complex pathogenesis characterized by alternating episodes of remission and relapse. It occurs with a frequency of up to 200 cases per 100,000 and most often affects women of reproduc-

WPROWADZENIE

Choroby układowe tkanki łącznej są heterogenną grupą chorób, których wspólną cechą jest nieprawidłowa aktywność układu immunologicznego skierowana przeciwko tkankom własnym organizmu. Wskutek produkcji licznych przeciwciał przeciwdrozwych (*antinuclear antibodies* – ANA) dochodzi do uszkodzenia różnych organów [1–3]. Patogeneza chorób tkanki łącznej nie została dotąd w pełni poznana, jednak powszechnie uważa się, że u jej podłoża leżą głównie czynniki genetyczne i środowiskowe [2, 3].

Przypuszcza się, że istotną rolę w indukcji i progresji tych chorób odgrywa mikrobiom jelitowy. W wielu badaniach analizowano jego wpływ na rozwój łuszczycy i atopowego zapalenia skóry [4, 5]. Ważne jest, by temat ten został podjęty także w kontekście innych jednostek chorobowych, takich jak choroby tkanki łącznej.

Berg i wsp. [6] zaproponowali ujednoczone definicje pojęć mikrobiom i mikrobiota, zgodnie z którymi mikrobiom to charakterystyczny układ mikroorganizmów zasiedlających określony obszar o wyodrębnionych właściwościach fizykochemicznych [6]. Mikrobiota obejmuje drobnoustroje przynależne do różnych królestw (prokariota i eukariota) [6].

W warunkach fizjologicznych za utrzymanie homeostazy jelitowej odpowiadają głównie 4 typy bakterii, do których zalicza się *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* i *Proteobacteria* [1], a dominują wśród nich *Firmicutes* i *Bacteroidetes* (90%) [3].

Wszelkie zaburzenia składu mikrobioty zwiększają ryzyko rozrostu bakterii patogennych w przewodzie pokarmowym [5]. Należy wziąć pod uwagę podobieństwo strukturalne i funkcjonalne między antygenami tych drobnoustrojów i tkankami organizmu. Zjawisko to znane jest jako mimikra molekularna i prowadzi do produkcji autoprzeciwciał reagujących z antygenami patogenów oraz antygenami komórek organizmu ludzkiego [7].

Celem tej pracy jest przedstawienie udziału dysbiozy jelitowej w indukcji i progresji układowych chorób tkanki łącznej. Mimo wielu podejmowanych badań nadal nie uzyskano jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy zaburzenia składu mikrobiomu jelitowego są przyczyną czy następstwem tych chorób, dlatego tak ważne jest podejmowanie nowych badań, które wyjaśnią tę zależność.

TOCZEŃ RUMIENIOWATY UKŁADOWY

Toczeń rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus* – SLE) jest chorobą autoimmunologiczną o złożonej patogenezie, którą cechują naprzemienne epizody remisji i nawrotów. Występuje z częstością do 200 przypadków na 100 000 i dotyczy

tive age [1, 2, 7, 8]. In the course of SLE, there a loss of immune tolerance to self-antigens is observed, as a result of which the body produces antibodies that cause multi-organ damage [1, 3, 7].

In the last decade, the hypothesis about the influence of intestinal microbiome on development of systemic lupus aroused great interest among researchers. Subsequent studies on people and animals are undertaken, which show a reduced species diversity of intestinal bacteria in people with a high indicator of disease activity (SLEDAI-Sle Activity Index) [8].

Previous studies indicate a decrease in the *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio in patients with systemic lupus [2, 3, 8, 9]. The level of *Firmicutes* is negatively correlated with the SLEDAI index, which may indicate their potential impact on the inhibition of disease progression.

In the course of this disease, an increase in count of intestinal bacteria of the following genera was also observed: *Rhodococcus*, *Eggerthella*, *Klebsiella*, *Prevotella*, *Eubacterium*, *Flavonifractor*, while a decrease in intestinal colonization was observed in the case of *Dialister*, *Pseudobutyrvibrio* and *Bifidobacterium* [2, 9].

Synergistetes is a type of anaerobic bacteria that, under physiological conditions, inhibit production of pro-inflammatory interleukin-6 (IL-6) in the serum and induce secretion of protective immunoglobulin type M (IgM) by B lymphocytes, therefore, reduction of the level of *Synergistetes* present in people with SLE promotes inflammation [2].

An important species in intestinal dysbiosis is *Ruminococcus gnavus* (*R. gnavus*) belonging to the *Firmicutes* type. This bacterium disrupts the functioning of the intestinal barrier, with particular intensity in the case of patients with lupus nephritis. This causes an increase in the level of lipopolysaccharides in the blood serum and calprotectin in the feces, which is an important marker of intestinal inflammation [1, 7]. Studies in mice have shown that the B-cell antigen is expressed on the surface of *R. gnavus*, which increases production of immunoglobulin A (IgA)-secreting plasma cells in the mouse gut. These antibodies coat *R. gnavus* and facilitate its colonization of the gastrointestinal tract [7].

In turn, the population of *Prevotella* bacteria, significantly widespread in the intestinal microflora of people suffering from lupus, induces inflammation of the gastrointestinal mucosa, mediated by T helper (Th) Th17 cells. *Prevotella* also promotes the secretion of pro-inflammatory interleukin-8 (IL-8) [1].

Attention should be paid to the decrease in the count of *Lactobacillaceae* and the increase in the number of *Firmicutes Lachnospiraceae* among women suffering from lupus [2, 3]. Administration of *Lactobacillus* spp. to mice with lupus nephritis decreased inflammatory cytokines such as IL-6 and interleu-

najczęściej kobiet w wieku reprodukcyjnym [1, 2, 7, 8]. W przebiegu SLE dochodzi do utraty tolerancji immunologicznej na autoantygeny, w wyniku czego organizm produkuje przeciwciała wywołujące uszkodzenia wielonarządowe [1, 3, 7].

W ostatniej dekadzie duże zainteresowanie wśród badaczy wzbudziła hipoteza o wpływie mikrobiomu jelitowego na rozwój toczenia układowego. Podejmowane są kolejne badania u ludzi i na zwierzętach, które wykazują obniżoną różnorodność gatunkową bakterii jelitowych u osób z wysokim wskaźnikiem aktywności choroby (*SLE Activity Index* – SLEDAI) [8].

Dotychczasowe badania wskazują na obniżenie stosunku *Firmicutes/Bacteroidetes* u chorych na toczeń układowy [2, 3, 8, 9]. Poziom (wysoka liczebność) *Firmicutes* jest ujemnie skorelowany ze wskaźnikiem SLEDAI, co może świadczyć o ich potencjalnym wpływie na hamowanie progresji choroby.

W przebiegu tej choroby zaobserwowano również wzrost liczebności bakterii jelitowych z rodzaju: *Rhodococcus*, *Eggerthella*, *Klebsiella*, *Prevotella*, *Eubacterium*, *Flavonifractor*, natomiast zmniejszenie kolonizacji jelit nastąpił w przypadku *Dialister*, *Pseudobutyrvibrio* i *Bifidobacterium* [2, 9].

Synergistetes jest typem bakterii beztlenowych, które w warunkach fizjologicznych hamują produkcję prozapalnej interleukiny 6 (IL-6) w surowicy oraz indukują wydzielanie ochronnych immunoglobulin typu M (IgM) przez limfocyty B, dlatego redukcja poziomu *Synergistetes* obecnych u osób z SLE promuje stan zapalny [2].

Istotnym gatunkiem w dysbiozie jelit jest *Ruminococcus gnavus* (*R. gnavus*) należący do typu *Firmicutes*. Bakteria ta zaburza funkcjonowanie bariery jelitowej, ze szczególnym nasileniem w przypadku chorych z toczniowym zapaleniem nerek. Powoduje to podwyższenie stężenia lipopolisacharydów w surowicy i kalprotektyny w kale będącej istotnym markerem stanu zapalnego jelit [1, 7]. Badania prowadzone na myszach wykazały, że antygen limfocytów B ulega ekspresji na powierzchni *R. gnavus*, co nasila produkcję komórek plazmatycznych wydzielających immunoglobuliny typu A (IgA) w jelitach myszy. Przeciwciała te opłaszczają *R. gnavus* i ułatwiają mu kolonizację przewodu pokarmowego [7].

Populacja bakterii *Prevotella*, znacząco rozpozszeczona w mikroflorze jelitowej osób chorujących na toczeń, indukuje stan zapalny błony śluzowej przewodu pokarmowego, w czym pośredniczą limfocyty T pomocnicze (Th) Th17. *Prevotella* promuje również wydzielanie prozapalnej interleukiny 8 (IL-8) [1].

Należy zwrócić uwagę na zmniejszenie liczebności *Lactobacillaceae* i wzrost liczebności *Lachnospiraceae* należących do *Firmicutes* wśród kobiet chorujących na toczeń [2, 3]. Podanie *Lactobacillus* spp. u myszy z toczniowym zapaleniem nerek obniżyło poziom

kin-18 (IL-18), increased levels of regulatory T cells (Treg) and anti-inflammatory cytokines interleukin-10 (IL-10) and transforming growth factor β (TGF- β), and at the same time inhibited the increasing intestinal permeability by enhancing the synthesis of adhesion proteins [2]. *Lactobacillus* spp., thanks to its anti-inflammatory properties, improves the functioning of kidneys affected by the disease process and has a positive effect on the lifespan of mice [1, 2]. Another study showed that *Lactobacillus reuteri* has a different effect to other *Lactobacillus* species. This bacterium is characterized by increased abundance in people with lupus and has the ability to exacerbate clinical symptoms in SLE by participating in type I interferon (IFN) signaling pathways, which play a key role in the pathogenesis of SLE [1].

Enterococcus gallinarum is a commensal bacterium in physiological conditions, while in the course of SLE it disrupts functioning of the intestinal barrier. *E. gallinarum* is translocated from the lumen of the gastrointestinal tract to the liver, where it can induce autoimmune hepatitis. This bacterium increases the production of Th17 lymphocytes [7].

There are also types of anti-inflammatory bacteria that stimulate Treg cells, which enhances immune tolerance to the many antigens present in the gut. These types of bacteria include *Tenericutes* and *Mollicutes*, which are present in reduced concentrations in the microbiota of patients with SLE [9]. It is assumed that *Actinobacteria* also inhibits the development of lupus [8].

The intestinal microbiome is perceived as a metabolic organ, and abnormalities in its composition disturb the metabolism of lipids, amino acids and carbohydrates [1, 10].

Patients with SLE present an inappropriate lipid profile both in blood serum and in feces. This may be due to impaired metabolism of bile acids responsible for lipid emulsification. Commensal gut bacteria convert primary bile acids to secondary bile acids, and thus stool samples from SLE patients with intestinal dysbiosis shows elevated levels of primary bile acids. One of them is glycolic acid, which induces nephrotoxicity [1, 10].

The reduced level of short-chain fatty acids (SCFA) produced by intestinal microbes through the fermentation of dietary fiber is another SLE feature. They reduce the synthesis of pro-inflammatory cytokines in dendritic cells and support function of the intestinal barrier, preventing intestinal colonization with pathogenic bacteria. SCFA promotes tolerogenic phenotypes of immune cell cells and reduce the level of ANA antibodies [1, 10].

Tryptophan is an amino acid supplied to the body with the diet and absorbed with the participation of intestinal microflora. Research shows that in the serum of people with SLE there is a decrease in the

cytokin zapalnych, takich jak IL-6 i interleukina 18 (IL-18), podwyższyło poziom komórek T regulatorowych (Treg) i cytokin przeciwzapalnych: interleukiny 10 (IL-10) i transformującego czynnika wzrostu β (TGF- β), a jednocześnie hamowało narastającą przepuszczalność jelit poprzez nasilenie syntezy białek adhezyjnych [2]. *Lactobacillus* spp. dzięki właściwościom przeciwzapalnym poprawia funkcjonowanie nerek zajętych procesem chorobowym i wpływa pozytywnie na długość życia myszy [1, 2]. Inne badanie wykazało, że *Lactobacillus reuteri* ma odmienne działanie w stosunku do pozostałych gatunków *Lactobacillus*. U pacjentów z toczniem występuje zwiększona liczebność tych bakterii, które mają zdolność do nasilenia objawów klinicznych w SLE poprzez uczestnictwo w szlakach sygnalizacyjnych interferonu (IFN) typu I, które odgrywają kluczową rolę w patogenezie SLE [1].

Enterococcus gallinarum jest bakterią komensalną w warunkach fizjologicznych, natomiast w przebiegu SLE zakłóca funkcjonowanie bariery jelitowej. Dochodzi do translokacji *E. gallinarum* ze światła przewodu pokarmowego do wątroby, gdzie może indukować autoimmunologiczne zapalenie wątroby. Bakteria ta zwiększa produkcję limfocytów Th17 [7].

Istnieją również typy bakterii przeciwzapalnych, które pobudzają komórki Treg, co wzmacnia tolerancję immunologiczną na liczne antygeny obecne w jelitach. Do takich typów bakterii zaliczamy *Tenericutes* i *Mollicutes*, które występują w obniżonym stężeniu w mikrobiocie pacjentów z SLE [9]. Przypuszcza się, że również *Actinobacteria* wpływa hamująco na rozwój tocznia [8].

Mikrobiom jelitowy postrzega się jako narząd metaboliczny, a nieprawidłowości jego składu zaburzają metabolizm lipidów, aminokwasów i węglowodanów [1, 10].

Pacjenci z SLE prezentują niewłaściwy profil lipidowy zarówno w surowicy, jak i w kale. Może to wynikać z upośledzonego metabolizmu kwasów żółciowych odpowiedzialnych za emulgację lipidów. Komensalne bakterie jelitowe przekształcają pierwotne kwasy żółciowe we wtórne, w związku z czym w próbkach kału chorych na SLE z dysbiozą jelitową stwierdzano podwyższone stężenia pierwotnych kwasów żółciowych. Jednym z nich jest kwas glikolowy indukujący neurotoksyczność [1, 10].

Obniżony poziom krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) produkowanych przez mikroby jelitowe podczas fermentacji błonnika pokarmowego jest kolejną cechą SLE. Zmniejszają one syntezę cytokin prozapalnych w komórkach dendrytycznych i wspomagają funkcję bariery jelitowej, co zapobiega kolonizacji jelit bakteriami patogennymi. SCFA promują fenotypy tolerogenne komórek układu odpornościowego oraz obniżają poziom przeciwciał ANA [1, 10].

concentration of tryptophan and, at the same time, an increase in the concentration of kynurenine, being a metabolite of this amino acid. A diet with limited tryptophan inhibits the severity of disease symptoms, while when consumed in excess, it promotes the growth of *Prevotella* and *Paraprevotella* bacteria, which in turn worsens the course of the disease [1].

Innovative therapies based on the modulation of the intestinal microflora in SLE include the use of probiotics, fecal microbiota transplant (FMT), dietary interventions, antibiotics or targeted vaccines against specific microorganisms. Effectiveness of these treatment strategies requires confirmation in human trials [1, 7].

It is assumed that probiotics promote differentiation of Treg lymphocytes and reduce the Th17/Th1 disproportion, inhibiting inflammation [7]. Probiotic strains such as *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Lactococcus* spp. or *Pediococcus* spp. by modulating the bacterial intestinal ecosystem, maintain the balance in the composition of the microbiome, and also strengthen the intestinal barrier by regulating the production of mucus by enterocytes. *Lactobacillus* spp. lowers the concentration of pro-inflammatory IL-6 and increases the concentration of anti-inflammatory IL-10. Bacteria of the genus *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* produce SCFA that suppress inflammation [3].

FMT involves the transfer of fecal bacteria from healthy individuals to the gastrointestinal tract of recipients to restore normal gut flora. However, caution should be exercised as there is a risk of transmission of pathogens to recipients. Cases of fungemia and endocarditis after treatment with probiotic *Lactobacillus* strains have been documented [3, 7].

Reports on the effectiveness of antibiotic therapy in SLE are inconsistent. Some studies on mice suggest that the use of broad-spectrum antibiotics regulates the Treg/Th17 disproportion and eliminates pathogenic bacteria residing in the intestines [7]. Vancomycin reduces the level of antibodies against double-stranded DNA (anti-dsDNA) in the IgG class and proteinuria, alleviating the course of the disease [2]. Results of other studies show that antibiotic therapy has no significant clinical significance or that it has a negative impact on the disease [7].

Nutritional intervention with the use of resistant starch also seems reasonable. As a result of intensified fermentation of supplied carbohydrates, the level of SCFA increases, which results in the inhibition of the type I IFN response and the reduction of the *L. reuteri* population [1].

Vaccines targeted against specific pathogens may be an important element of SLE treatment in the future. So far, it has been proven in mouse models of systemic lupus that a vaccine containing *E. gallina-*

Tryptofan jest aminokwasem dostarczonym do organizmu wraz z dietą i wchłaniany przy udziale mikroflory jelitowej. Badania dowodzą, że w surowicy osób z SLE dochodzi do redukcji stężenia tryptofanu i jednocześnie do wzrostu stężenia kinurenyliny będącej metabolitem tego aminokwasu. Dieta z ograniczeniem tryptofanu hamuje nasilenie objawów choroby, natomiast spożywany w nadmiarze promuje wzrost bakterii *Prevotella* i *Paraprevotella*, co pogarsza przebieg choroby [1].

Innowacyjne terapie oparte na modulacji mikroflory jelitowej w SLE obejmują stosowanie probiotyków, przeszczepu mikrobioty kałowej (FMT), interwencji dietetycznych, antybiotyków czy szczepionek celowanych przeciwko specyficznym mikroorganizmom. Skuteczność wymienionych strategii leczenia wymaga potwierdzenia w badaniach z udziałem ludzi [1, 7].

Przypuszcza się, że probiotyki sprzyjają dyferencjacji limfocytów Treg i zmniejszeniu dysproporcji Th17/Th1, hamując stan zapalny [7]. Szczepy probiotyczne, takie jak *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Lactococcus* spp. czy *Pediococcus* spp., modulując bakteryjny ekosystem jelitowy, podtrzymują równowagę w składzie mikrobiomu, a także wzmacniają barierę jelitową poprzez regulację produkcji śluzu przez enterocyty. *Lactobacillus* spp. obniża stężenie prozapalnej IL-6, a podwyższa stężenie przeciwzapalnej IL-10. Bakterie z rodzaju *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* wytwarzają SCFA tłumiące stan zapalny [3].

FMT polega na przeniesieniu bakterii kałowych od zdrowych osób do przewodu pokarmowego biorców w celu przywrócenia prawidłowej flory jelitowej. Należy jednak zachować ostrożność, gdyż istnieje ryzyko przekazania biorcom patogenów wraz z kałem dawcy. Potwierdzono przypadki fungemii i zapalenia wsierdzia po kuracji probiotycznymi szczepami *Lactobacillus* [3, 7].

Doniesienia na temat skuteczności antybiotykoterapii w SLE są niespójne. Niektóre badania na myszach sugerują, że stosowanie antybiotyków szerokowidmowych reguluje dysproporcję Treg/Th17 i eliminuje bakterie patogenne bytujące w jelitach [7]. Wankomycyna obniża poziom przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA (anty-dsDNA) w klasie IgG i proteinurię, co łagodzi przebieg choroby [2]. Wyniki innych badań przekonują o braku istotnego znaczenia klinicznego antybiotykoterapii bądź o jej negatywnym wpływie na chorobę [7].

Wydaje się, że zasadna jest również interwencja żywieniowa z użyciem skrobi odpornej. W wyniku nasilonej fermentacji dostarczonych węglowodanów wzrasta poziom SCFA, co powoduje hamowanie odpowiedzi IFN typu I i redukcję populacji *L. reuteri* [1].

Szczepionki celowane przeciwko specyficznym patogenom mogą stanowić w przyszłości istotny element leczenia SLE. Dotychczas udowodniono na mysich modelach tocznia układowego, że szczepion-

rum exposed to high temperature reduces the level of serum ANAs and prolongs survival of mice [1, 7].

In conclusion, findings so far suggest that the treatment strategy in SLE based on the modulation of the intestinal microflora is a promising alternative to therapy involving suppressive drugs and biologicals. Demonstrating the role of the intestinal microbiota in the pathogenesis of SLE requires planning and performing further studies in patients with SLE.

SYSTEMIC SCLEROSIS

Systemic sclerosis (SSc) is a chronic systemic connective tissue disease characterized by vascular disorders and progressive fibrosis within the skin and internal organs, leading to their failure [11, 12]. The gastrointestinal tract becomes involved in the disease process in about 90% of patients, which is the cause of 6–12% of deaths in SSc [12–14]. Etiology of this disease is not exactly known, but it is suggested that SSc occurs in genetically predisposed individuals with participation of certain environmental factors [13, 15].

Based on the available literature, it is known that the microbiome of the gastrointestinal tract of patients with SSc shows specific differences in composition [12]. It has been shown that impaired motility and dysphagia are positively correlated with presence of dysbiosis in SSc, which in turn increases the risk of malnutrition and worsens the prognosis of patients. Pathological changes in blood vessels weaken the intestinal barrier and, along with impaired intestinal motility, promote bacterial translocation, leading to an abnormal immune response [11].

In contrast to SLE, intestinal microflora in scleroderma is characterized by an increased *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio [12].

Volkman *et al.* [16], analyzing samples of feces of patients from the US and Norway, noticed that in both cohorts there is a reduced count of *Bacteroides*, able to prevent colonization with pathogenic species. Moreover, a decrease in the level of *Fecalibacterium* among respondents from the USA and *Clostridium* in respondents from Norway was reported, while both these genera also constitute a protective factor due to the production of butyrate, possessing anti-inflammatory properties [11, 12, 16].

Prevotella, on the other hand, is present in an elevated counts in SSc and is associated with occurrence of diarrhea and flatulence. It participates in the formation of inflammatory reactions, in which the activation of Th17 lymphocytes plays an important role [15].

Patients with SSc with gastrointestinal symptoms present an increased level of *Lactobacillus*, *Eubacterium* and *Acinetobacter*, while *Roseburia*, *Clostridium* and

ka zawierająca *E. gallinarum* poddany działaniu wysokiej temperatury obniża poziom surowiczych ANA i wydłuża przeżycie myszy [1, 7].

Podsumowując, dotychczasowe odkrycia sugerują, że strategia lecznicza w SLE oparta na modulacji mikroflory jelit stanowi obiecującą alternatywę w stosunku do terapii obejmującej leki supresyjne i leki biologiczne. Wykazanie udziału mikrobioty jelitowej w patogenezie SLE wymaga jednak zaplanowania i wykonania kolejnych badań u chorych na SLE.

TWARDZINA UKŁADOWA

Twardzina układowa (*systemic sclerosis* – SSc) jest przewlekłą układową chorobą tkanki łącznej, którą cechują zaburzenia naczyniowe i postępujące włóknienie w obrębie skóry oraz narządów wewnętrznych, co prowadzi do ich niewydolności [11, 12]. Przewód pokarmowy zostaje objęty procesem chorobowym u ok. 90% pacjentów, co stanowi przyczynę 6–12% zgonów w SSc [12–14]. Etiologia tego schorzenia nie jest dokładnie znana, natomiast sugeruje się, że SSc występuje u osób predysponowanych genetycznie przy zaistnieniu określonych czynników środowiskowych [13, 15].

Na podstawie dostępnej literatury wiadomo, że mikrobiom przewodu pokarmowego chorych na SSc wykazuje specyficzne różnice w składzie [12]. Wykazano, że zaburzona perystaltyka i dysfagia są dodatnio skorelowane z obecnością dysbiozy w SSc, która zwiększa ryzyko niedożywienia i pogarsza rokowanie pacjentów. Patologiczne zmiany w naczyniach krwionośnych osłabiają barierę jelitową i razem z upośledzoną motoryką jelit sprzyjają translokacji bakteryjnej, co prowadzi do nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej [11].

W przeciwieństwie do SLE mikroflorę jelitową w przebiegu twardziny cechuje zwiększony stosunek *Firmicutes/Bacteroidetes* [12].

Volkman i wsp. [16], analizując próbki kału pacjentów z SSc pochodzących z USA i Norwegii, zauważyli, że w obu kohortach jest obniżona liczebność *Bacteroides*, które zapobiegają kolonizacji gatunkami chorobotwórczymi. Co więcej, wykazano obniżenie poziomu *Faecalibacterium* wśród badanych z USA oraz *Clostridium* u badanych z Norwegii, które to rodzaje również stanowią czynnik protekcyjny dzięki produkcji maślanu hamującego stan zapalny [11, 12, 16].

Prevotella natomiast jest obecna w podwyższonym mianie w SSc i wiąże się z występowaniem biegunek i wzdęć. Uczestniczy ona w powstawaniu reakcji zapalnych, w których istotną rolę odgrywa aktywacja limfocytów Th17 [15].

U pacjentów z SSc z objawami żołądkowo-jelitowymi występuje podwyższony poziom *Lactobacillus*, *Eubacterium* i *Acinetobacter*, natomiast *Roseburia*, *Clostridium* i *Ruminococcus* cechuje obniżona liczebność, co udowodnił Teaw i wsp. w swoich badaniach [13].

Ruminococcus are characterized by reduced numbers, as proved by Teaw *et al.* [13].

It is believed that the reduced representation of *Bacteroides fragilis* induces high-intensity gastrointestinal symptoms. Different results are presented in research of the Italian population, which states *Bacteroides* overrepresentation in the case of gastrointestinal manifestations, but these differences probably result from other genetic conditions or lifestyle between participants of individual studies [12].

Lactobacillus and *Bifidobacterium* are generally underrepresented in chronic inflammatory diseases, but paradoxically, their numbers are increased in scleroderma, which casts doubt on their use as probiotics in SSc [13]. The abundance of *Lactobacillus* may, however, result from the deliberate maintenance of a high level of protective commensals by the body, but this theory has not been confirmed so far [17].

Another disturbance in the composition of the intestinal microflora in SSc is reduction of count of butyrate-producing *Lachnospiraceae*. The decrease in the production of SCFA, e.g., butyrate, as a result of the deficiency of commensal bacteria raises the question of whether it would be beneficial to use diets inducing SCFA production in the organisms of people suffering from scleroderma [13].

Natalello *et al.* [17] analyzed stool samples from members of an Italian SSc cohort using sequencing of the 16S ribosomal RNA gene. It was noted that these patients presented a significantly increased counts of *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Blautia*, *Ruminococcus* and *Phascolarctobacterium* genera, as well as a reduced level of *Sutterella*, *Bacteroides*, *Odoribacter* and *Roseburia* compared to the healthy group. Both the increase in *Streptococcus* and *Lactobacillus* and the decrease in *Sutterella* were maintained in all tested subgroups of patients, i.e., in early SSc, long-term SSc, limited cutaneous systemic sclerosis (lcSSc) and diffuse cutaneous systemic sclerosis (dcSSc). Patients with dcSSc differed from those with lcSSc by the depletion of the *Coprococcus* population [17].

Interesting reports were also provided by Plichta *et al.* [18]. Study participants were divided into four subgroups: lcSSc, dcSSc, ssSSc-systemic sclerosis sine scleroderma, and osSSc-systemic sclerosis overlap syndrome. Based on metagenomic sequencing of stool samples, a significant increase in the abundance of *Streptococcus parasanguinis*, *Streptococcus vestibularis* and *Streptococcus salivarius* species was observed in patients with lcSSc, dcSSc and osSSc compared to healthy controls. Changes in the composition of the microbiome typical for individual subgroups were also visible, e.g., depletion of *Faecalibacterium prausnitzii* in lcSSc, and *Veillonella parvula* and *Klebsiella pneumoniae* showed increased abundance only in the case of dcSSc. Moreover, patients

Przypuszcza się, że zmniejszona reprezentacja *Bacteroides fragilis* indukuje objawy żołądkowo-jelitowe o dużym nasileniu. Odmienne wyniki przedstawiają badania we włoskiej populacji, w której stwierdza się nadreprezentację *Bacteroides* w przypadku manifestacji z przewodu pokarmowego, jednak różnice te wynikają prawdopodobnie z innych uwarunkowań genetycznych lub stylu życia pomiędzy uczestnikami poszczególnych badań [12].

Lactobacillus i *Bifidobacterium* mają na ogół obniżoną reprezentację w przewlekłych chorobach zapalnych, jednak paradoksalnie w twardzinie dochodzi do podwyższenia ich liczebności, co podaje w wątpliwość słuszość ich stosowania jako probiotyków w SSc [13]. Obfitość *Lactobacillus* może wynikać z celowego utrzymywania przez organizm wysokiego poziomu protekcyjnych komensali, ale teoria ta dotąd nie została potwierdzona [17].

Kolejnym zaburzeniem składu mikroflory jelit w SSc jest obniżenie *Lachnospiraceae* produkujących maślan. Zmniejszenie produkcji SCFA, np. maślanu, w wyniku niedoboru bakterii komensalnych nasuwa pytanie, czy korzystne byłoby stosowanie diet indukujących produkcję SCFA w organizmach osób chorujących na twardzinę [13].

Natalello i wsp. [17] przeanalizowali próbki kału pobrane od członków włoskiej kohorty chorujących na SSc, wykorzystując sekwencjonowanie genu 16S rybosomalnego RNA. U chorych stwierdzono znacznie podwyższoną liczebność rodzajów *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Blautia*, *Ruminococcus* i *Phascolarctobacterium*, a także obniżony poziom *Sutterella*, *Bacteroides*, *Odoribacter* i *Roseburia* w porównaniu z grupą zdrowych. Zarówno wzrost *Streptococcus* i *Lactobacillus*, jak i zmniejszenie *Sutterella* utrzymywały się we wszystkich badanych podgrupach pacjentów, tj. we wczesnej SSc, długotrwałej SSc, postaci ograniczonej SSc (*limited cutaneous systemic sclerosis* – lcSSc) i postaci uogólnionej SSc (*diffuse cutaneous systemic sclerosis* – dcSSc). Pacjentów z dcSSc od tych z lcSSc odróżniało zubożenie populacji *Coprococcus* [17].

Ciekawych doniesień dostarczyło również badanie przeprowadzone przez Plichtę i wsp. [18]. Uczestnicy badania zostali podzieleni na cztery podgrupy: lcSSc, dcSSc, twardzinę bez zmian skórnych (*systemic sclerosis sine scleroderma* – ssSSc) i zespół nakładania (*systemic sclerosis overlap syndrome* – osSSc). Na podstawie sekwencjonowania metagenomicznego próbek kału zaobserwowano znaczący wzrost obfitości gatunków *Streptococcus parasanguinis*, *Streptococcus vestibularis* i *Streptococcus salivarius* u pacjentów z lcSSc, dcSSc i osSSc w porównaniu ze zdrową kontrolą. Widoczne były również zmiany składu mikrobiomu typowe dla poszczególnych podgrup, np. zubożenie *Faecalibacterium prausnitzii* w lcSSc, a *Veillonella parvula* i *Klebsiella pneumoniae* wykazywały podwyższoną liczebność tylko w przypadku dcSSc.

with SSc were more often colonized by *Clostridium bolteae*, a homocysteine-producing strain whose elevated concentrations in blood plasma increase the risk of vasculopathy [18].

Innovative therapeutic strategies in SSc, the legitimacy of which further studies are trying to prove, include FMT, probiotic supplementation and dietary interventions [19].

In their pilot placebo-controlled study, Fretheim *et al.* [14] assessed advantages and potential risk of using FMT. Five SSc patients received enterally cultured anaerobic cultivated human intestinal microbiota (ACHIM) via gastroduodenoscopy, and the remaining 5 SSc patients received a placebo. All patients presented with gastrointestinal symptoms of varying severity. At week 4 of the study, 3 patients who received ACHIM and one in the placebo group saw a reduction in both upper and lower GI symptoms. An increase in the number of *Ruminococcaceae* and *Lachnospiraceae* belonging to the phylum *Firmicutes* was observed after FMT, and there was a change in the IgA and IgM coating pattern of some bacteria, suggesting modeling of adaptive immunity by FMT. Patients from the FMT group presented an increased level of fecal calprotectin, but no significant changes in SCFA concentrations were observed, despite the fact that many bacteria included in ACHIM are their producers [14].

FMT appears to be a safe procedure as side effects of ACHIM administration were mild and subsided relatively quickly. Nevertheless, two serious complications occurred as a result of the endoscopic ACHIM administration procedure among patients in the placebo group, laryngospasm and duodenal perforation [14]. Immunocompromised patients require special care. As a result of the transfer of drug-resistant *Escherichia coli* strains together with the donor material to the recipient's body, there is a risk of serious infections [20].

There are also attempts to supplement probiotics in patients with SSc. A study evaluating the effect of using probiotics for a period of 2 months in people with scleroderma and gastrointestinal symptoms was reported and showed that these people did not present significant differences in the severity of symptoms compared to the placebo group after 8 weeks. However, it was noted that probiotics caused a significant reduction in the level of Th17 cells in the study sample. Lack of clinical improvement after taking probiotics could be caused by insufficient duration of supplementation [12]. Another study showed that after administration of probiotics for twice as long, i.e., for 4 months, symptoms of gastroesophageal reflux were alleviated [12].

Commonly used probiotic strains are *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* [12, 19]. As mentioned earlier, the

Co więcej, pacjenci z SSc byli częściej skolonizowani przez *Clostridium bolteae*, czyli szczep produkujący homocysteinę, której podwyższone stężenia w osoczu krwi zwiększają ryzyko wystąpienia waskulopatii [18].

Innowacyjne strategie terapeutyczne w SSc, których zasadności próbują dowieść kolejne badania, obejmują FMT, suplementację probiotykami i interwencje dietetyczne [19].

Fretheim i wsp. [14] w badaniu pilotażowym kontrolowanym placebo ocenili zalety i potencjalne niebezpieczeństwa, jakie niesie ze sobą stosowanie FMT. Pięciu pacjentów z SSc otrzymało dojelitowo hodowaną beztlenową ludzką mikrobiotę jelitową (*anaerobic cultivated human intestinal microbiota* – ACHIM) za pośrednictwem gastroduodenoskopii, a pozostałych 5 chorych na SSc przyjmowało placebo. U wszystkich pacjentów występowały objawy żołądkowo-jelitowe o zróżnicowanym nasileniu. W 4. tygodniu badania 3 pacjentów, którzy otrzymali ACHIM, i jeden z grupy placebo zauważyli zmniejszenie nasilenia objawów zarówno z górnego, jak i dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Zaobserwowano wzrost liczebności *Ruminococcaceae* i *Lachnospiraceae* należących do typu *Firmicutes* po FMT, a także doszło do zmiany wzoru powlekania IgA i IgM niektórych bakterii, co sugeruje modelowanie odporności adaptacyjnej przez FMT. U pacjentów z grupy FMT stwierdzono podwyższone stężenie kalprotektyny w kale, natomiast nie zauważono istotnych zmian stężeń SCFA, mimo że wiele bakterii wchodzących w skład ACHIM jest ich producentem [14].

FMT wydaje się bezpieczną procedurą, gdyż skutki uboczne podania ACHIM były łagodne i ustąpiły stosunkowo szybko. Niemniej wystąpiły dwa poważne powikłania w wyniku endoskopowej procedury podaży ACHIM wśród pacjentów z grupy placebo – skurcz krtani i perforacja dwunastnicy [14]. Szczególnej ostrożności wymagają pacjenci z zaburzeniami odporności. W wyniku przeniesienia lekoopornych szczepów *Escherichia coli* wraz z materiałem dawcy do organizmu biorcy istnieje ryzyko wystąpienia poważnych infekcji [20].

Podjęmowane są również próby suplementacji probiotykami u chorych na SSc. Opisano badanie oceniające wpływ stosowania probiotyków przez 2 miesiące u osób z twardziną oraz objawami ze strony przewodu pokarmowego i wykazano, że u osób nie występowały istotne różnice w nasileniu objawów w porównaniu z grupą placebo po czasie 8 tygodni. Zauważono jednak, że probiotyki spowodowały istotne obniżenie poziomu komórek Th17 w próbie badawczej. Brak poprawy klinicznej po przyjmowaniu probiotyków mógł być spowodowany zbyt krótkim czasem suplementacji [12]. W innym badaniu stwierdzono, że w następstwie podawania probiotyków przez czas 2-krotnie dłuższy, tj. przez 4 miesiące, doszło do złagodzenia objawów refluku żołądkowo-przełykowego [12].

increased number of *Lactobacillus* among patients with SSc contradicts the validity of their supplementation [13]. Studies on animal models prove that prebiotics are more effective than probiotics in modulating the composition of the bacterial microflora [15]. Prebiotics are non-digestible oligosaccharides that stimulate the growth of beneficial bacterial strains. They can reach the large intestine in an unchanged form, where they are fermented to SCFA, thereby relieving the symptoms of scleroderma [15, 19].

The underestimated role in shaping the microbiome is the type of diet used, which in a short time can significantly change the proportions of intestinal bacteria. Some studies suggest using a diet with low content of decomposing oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols, but the effectiveness of this procedure has not yet been confirmed [19].

So far, it has not been clarified whether dysbiosis induces the development of scleroderma or is a phenomenon secondary to vascular and fibrosing changes in the gastrointestinal tract [11]. In order to understand the mechanisms leading to disturbances in the composition of the intestinal microbiome, a mouse model induced by bleomycin is used, which mimics the changes occurring in scleroderma [21], however, the most reliable information will be provided by studies on appropriately selected human populations.

CONCLUSIONS

Connective tissue diseases present specific patterns of composition of the intestinal microbiota, therefore it is crucial to develop treatment strategies based on its modulation. This will increase the effectiveness of achieving therapeutic goals, and reduce the incidence of serious side effects caused by the use of immunosuppressive drugs, commonly used in connective tissue diseases.

ACKNOWLEDGMENTS

Work done as part of the statutory work of the Medical University in Lodz – 503/1-152-01/503-11-001-19-00.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

Powszechnie stosowane szczepy probiotyczne to *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* [12, 19]. Jak wspomniano wcześniej, zwiększona liczebność *Lactobacillus* wśród pacjentów z SSc zaprzecza jednak słuszności ich suplementacji [13]. Badania na modelach zwierzęcych dowodzą większej skuteczności prebiotyków niż probiotyków w modulacji składu mikroflory bakteryjnej [15]. Prebiotyki są niepodlegającymi trawieniu oligosacharydami, które stymulują rozwój korzystnych szczepów bakterii. Mogą w niezmięnionej postaci dotrzeć do jelita grubego, gdzie zostają sfermentowane do SCFA, co powoduje złagodzenie objawów twardziny [15, 19].

Niedoceniona rola w kształtowaniu mikrobiomu przypada rodzajowi stosowanej diety, która w krótkim czasie może istotnie zmienić proporcje bakterii jelitowych. Niektóre badania proponują stosowanie diety ubogiej w rozkładalne oligosacharydy, disacharydy, monosacharydy i poliole, jednak nie potwierdzono dotychczas skuteczności takiego postępowania [19].

Dotychczas nie zostało wyjaśnione, czy dysbioza indukuje rozwój twardziny, czy też jest zjawiskiem wtórnym do zmian naczyniowych i włókniejących w obrębie przewodu pokarmowego [11]. W celu zrozumienia mechanizmów prowadzących do zaburzeń składu mikrobiomu jelitowego wykorzystuje się myszy model indukowany bleomycyną, który naśladuje zmiany zachodzące w twardzinie [21], jednak najbardziej wiarygodnych informacji dostarczą badania w odpowiednio dobranych populacjach ludzkich.

WNIOSKI

Choroby tkanki łącznej prezentują specyficzne dla siebie wzorce składu mikrobioty jelitowej, w związku z czym kluczowe jest opracowanie strategii leczniczych opartych na jej modulacji. Zwiększy to efektywność osiągania celów terapeutycznych, a jednocześnie ograniczy częstość występowania poważnych działań niepożądanych wywołanych stosowaniem leków immunosupresyjnych, powszechnie wdrażanych w chorobach tkanki łącznej.

PODZIĘKOWANIA

Praca wykonana w ramach pracy statutowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi – 503/1-152-01/503-11-001-19-00.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References

Piśmiennictwo

1. Zhang L., Qing P., Yang H., Wu Y., Liu Y., Luo Y.: Gut microbiome and metabolites in systemic lupus erythematosus: link, mechanisms and intervention. *Front Immunol* 2021, 12, 686501.
2. de Luca F., Shoenfeld Y.: The microbiome in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol* 2019, 195, 74-85.
3. Guo X., Yang X., Li Q., Shen X., Zhong H., Yang Y.: The microbiota in systemic lupus erythematosus: an update on the potential function of probiotics. *Front Pharmacol* 2021, 12, 759095.
4. Fang Z., Li L., Zhang H., Zhao J., Lu W., Chen W.: Gut microbiota, probiotics, and their interactions in prevention and treatment of atopic dermatitis: a review. *Front Immunol* 2021, 12, 720393.
5. Polak K., Bergler-Czop B., Szczepanek M., Wojciechowska K., Frątczak A., Kiss N.: Psoriasis and gut microbiome - current state of art. *Int J Mol Sci* 2021, 22, 4529.
6. Berg G., Rybakova D., Fischer D., Cernava T., Champomier Vergès M.C., Charles T., et al.: Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome* 2020, 8, 103.
7. Pan Q., Guo F., Huang Y., Li A., Chen S., Chen J., et al.: Gut microbiota dysbiosis in systemic lupus erythematosus: novel insights into mechanisms and promising therapeutic strategies. *Front Immunol* 2021, 12, 799788.
8. Xiang K., Wang P., Xu Z., Hu Y.Q., He Y.S., Chen Y., et al.: Causal effects of gut microbiome on systemic lupus erythematosus: a two-sample mendelian randomization study. *Front Immunol* 2021, 12, 667097.
9. Vieira J.R.P., Rezende A.T.O., Fernandes M.R., da Silva N.A.: Intestinal microbiota and active systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Adv Rheumatol* 2021, 61, 42.
10. He J., Chan T., Hong X., Zheng F., Zhu C., Yin L., et al.: Microbiome and metabolome analyses reveal the disruption of lipid metabolism in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol* 2020, 11, 1703.
11. König M.F.: The microbiome in autoimmune rheumatic disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2020, 34, 101473.
12. Tan T.C., Noviani M., Leung Y.Y., Low A.H.L.: The microbiome and systemic sclerosis: a review of current evidence. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2021, 35, 101687.
13. Teaw S., Hinchcliff M., Cheng M.: A review and roadmap of the skin, lung and gut microbiota in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2021, 60, 5498-5508.
14. Fretheim H., Chung B.K., Didriksen H., Bækkevold E.S., Midtvedt Ø., Brunborg C., et al.: Fecal microbiota transplantation in systemic sclerosis: a double-blind, placebo-controlled randomized pilot trial. *PLoS One* 2020, 15, e0232739.
15. Volkmann E.R., Hoffmann-Vold A.M.: Gastrointestinal tract microbiota modifications in systemic sclerosis. *Eur J Rheumatol* 2020, 7, S228-S236.
16. Volkmann E.R., Hoffmann-Vold A.M., Chang Y.L., Jacobs J.P., Tillisch K., Mayer E.A., et al.: Systemic sclerosis is associated with specific alterations in gastrointestinal microbiota in two independent cohorts. *BMJ Open Gastroenterol* 2017, 4, e000134.
17. Natalello G., Bosello S.L., Paroni Sterbini F., Posteraro B., De Lorenzis E., Canestrari G.B., et al.: Gut microbiota analysis in systemic sclerosis according to disease characteristics and nutritional status. *Clin Exp Rheumatol* 2020, 38, 73-84.
18. Plichta D.R., Somani J., Pichaud M., Wallace Z.S., Fernandes A.D., Perugino C.A., et al.: Congruent microbiome signatures in fibrosis-prone autoimmune diseases: IgG4-related disease and systemic sclerosis. *Genome Med* 2021, 13, 35.
19. Bellocchi C., Volkmann E.R.: Update on the gastrointestinal microbiome in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2018, 20, 49.
20. Hoffmann-Vold A.M., Fretheim H., Didriksen H., Molberg Ø.: The potential of fecal microbiota transplantation in systemic sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol* 2020, 16, 117-118.
21. Tang J., Zhou X., Wu X., Lin S., Ming B., Zhong J., et al.: Gut microbiota aberration in patients of systemic sclerosis and bleomycin-induced mice model. *Front Cell Infect Microbiol* 2021, 11, 647201.

Received: 12.01.2023

Accepted: 27.02.2023

Otrzymano: 12.01.2023 r.

Zaakceptowano: 27.02.2023 r.

How to cite this article

Fijałkowska A., Żebrowska A.: The role of the microbiota in connective tissue diseases. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2022, 109, 417-426. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2022.126601>.