

Karolina Skonieczna-Żydecka<sup>1</sup>, Igor Łoniewski<sup>1</sup>,  
Dominika Maciejewska<sup>1</sup>, Wojciech Marlicz<sup>2</sup>

Received: 05.12.2017

Accepted: 21.12.2017

Published: 29.12.2017

## Mikrobiota jelitowa i składniki pokarmowe jako determinanty funkcji układu nerwowego. Część I. Mikrobiota przewodu pokarmowego

Intestinal microbiota and nutrients as determinants of nervous system function.

Part I. Gastrointestinal microbiota

<sup>1</sup> Zakład Biochemii i Żywnienia Człowieka, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Szczecin, Polska

<sup>2</sup> Klinika Gastroenterologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Szczecin, Polska

Adres do korespondencji: Wojciech Marlicz, MD, PhD, FACP, Klinika Gastroenterologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin, tel.: +48 91 425 32 31, faks: +48 91 425 32 29, e-mail: marlicz@hotmail.com

### Streszczenie

Schorzenia neuropsychiatryczne są jednym z najczęstszych problemów współczesnego świata. W samych tylko krajach Unii Europejskiej w 2016 roku zanotowano przynajmniej 164 mln osób cierpiących na te schorzenia. Mimo wieloletnich dociekań i ogromnych środków przeznaczanych na badania naukowe nie udało się jednoznacznie ustalić przyczyn niektórych spośród tych chorób, a w przypadku innych opcje terapeutyczne są mocno ograniczone. Mózgowie stanowi jedynie blisko 2% masy ciała człowieka, lecz wykorzystuje aż do 20% spoczynkowej przemiany materii. W przeciwieństwie do innych organów mózg nie ma możliwości akumulacji energii, więc jego funkcje uzależnione są od stałego dopływu głównego substratu energetycznego – glukozy. Jednocześnie fizjologia każdej komórki ludzkiego organizmu zależy od dostępności składników regulacyjnych, w tym witamin i pierwiastków śladowych pozyskiwanych z diety. Podstawy biologii komórki dowodzą, iż wybrane składniki żywności są niezbędne do zachowania właściwej funkcji neuronów, a przez to – transmisji sygnałów nerwowych. Wiadomo również, że składniki pokarmowe są wykorzystywane metabolicznie przez zespół mikroorganizmów jelitowych, a neuroaktywne i immunokompetentne produkty tych przemian drogą osi mózgowo-jelitowej przedostają się do mózgowia oraz wpływają na strukturę i funkcje regionów odpowiedzialnych za emocje, zdolności ruchowe i poznawcze. W pierwszej części artykułu przedstawiono wiadomości dotyczące mikrobioty jelitowej jako modulatora struktury i funkcji układu nerwowego. Szczególną uwagę zwrócono na dysbiozę jelitową w przebiegu zaburzeń neurorozwojowych i neurodegeneracyjnych, rozpatrywaną aktualnie jako przyczyna i/lub czynnik warunkujący ich przebieg kliniczny. Zaproponowano także, że wspieranie mikrobioty jelitowej probiotykoterapią może być elementem profilaktyki chorób układu nerwowego i wspomagania ich leczenia podstawowego.

**Słowa kluczowe:** mikrobiota, oś mózgowo-jelitowa, probiotyki

### Abstract

Neuropsychiatric disorders are one of the most common problems in the modern world. In the European Union alone, at least 164 million cases of mental problems were reported in 2016. Despite many years of investigations and enormous resources devoted to scientific research, the causes of some of these diseases have not been clearly identified, and, in the case of others, treatment options are significantly limited. Although the brain weight accounts only for about 2 percent of the body weight, its oxygen consumption accounts for up to 20% of the resting energy metabolism. As opposed to other organs, the brain does not accumulate energy; therefore its functioning depends on the continuous supply of the main energetic substrate, i.e. glucose. At the same time, the physiology of every cell in the human body depends on the availability of regulatory components, including vitamins and trace elements, which are derived from the diet. As evidenced by the basics of cell biology, certain nutrients are essential for proper neuronal functioning and, consequently, nerve signal transmission. Nutrients are also known to be metabolically utilised by intestinal microorganisms, and the neuroactive and immunocompetent products of these transformations pass through the gut-brain axis into the brain and exert their effects on the structure and function of regions responsible for emotions as well as motor and cognitive abilities. The first part of the article presents information regarding intestinal microbiota as a structural and functional nervous system modulator.

Particular attention is paid to intestinal dysbiosis in neurodevelopmental and neurodegenerative disorders, which is currently considered to be the cause and/or a factor determining their clinical course. It was also suggested that supporting gut microbiota with probiotic therapy may be an element of nervous system disease prevention and support the primary treatment of these conditions.

**Keywords:** microbiota, gut-brain axis, probiotics

## MIKROBIOTA JELITOWA

### Ekosystem jelitowy i jego funkcje

**W** jelitach człowieka zlokalizowany jest uniwersalny dla każdego osobnika ekosystem, tworzony przez zespół mikroorganizmów (są to przede wszystkim bakterie, ale i grzyby, archeowce, wirusy i eukariota) określany mianem mikrobioty jelitowej (Grigg i Sonnenberg, 2017; Rea *et al.*, 2016). Główne gromady zamieszkujące przewód pokarmowy tworzą *Firmicutes* i *Bacteroidetes*, a w następnej kolejności – *Proteobacteria* oraz *Actinobacteria* i *Fusobacteria* (Eckburg *et al.*, 2005). Liczba i rodzaj mikroorganizmów na poszczególnych piętrach przewodu pokarmowego są różne, a determinują je pH, dostępność tlenu, szybkość przesuwania się treści pokarmowych oraz aktywność sekrecyjna wybranych narządów i tkanek. Przykładowo liczba bakterii w żołądku, w którym komórki okładzinowe wydzielają jony wodorowe, jest relatywnie niewielka i wynosi  $10-10^3$  jednostek tworzących kolonię na gram treści pokarmowej (jtk/g). Środowisko to zamieszkują takie rodzaje bakterii, jak *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Enterococcus*, i gatunek *Helicobacter pylori* (Jandhyala *et al.*, 2015; Konturek *et al.*, 2015).

Komórki bakterii jelitowych towarzyszą człowiekowi od początku istnienia jego gatunku, od milionów lat (Moeller *et al.*, 2016), stąd bakterie odgrywają rolę w wielu procesach, zarówno fizjologicznych, jak i patologicznych, zachodzących w ludzkim organizmie. Mikrobiota jelitowa pełni funkcje metaboliczną, troficzną oraz immunologiczną. Produkty jednego szlaku biochemicznego powstające przy udziale bakterii jelitowych mogą być substratem do kolejnych przemian (Krakowiak i Nowak, 2015). I tak metaboliczna aktywność mikrobioty, definiowana zdolnością mikroorganizmów do rozkładu niestrawionych resztek pokarmowych, współdziała w utrzymywaniu funkcji troficzej. Do produktów fermentacji należą krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (*short-chain fatty acids*, SCFAs – kwasy: masłowy, octowy, propionowy), które są źródłem energii dla enterocytów. Wykazano, że proporcje ilości poszczególnych produkowanych SCFAs wpływają na parametry integralności nabłonka jelitowego, w tym na morfologię jego komórek (Marlicz *et al.*, 2013). SCFAs są ponadto substratem dla glukoneogenezy, a także regulują produkcję insulinotropowych hormonów jelitowych (inkretyn; glukagonopodobnego peptydu 1 – GLP-1), traktowanych obecnie jako główne

czynniki warunkujące poposiłkowy wzrost stężenia insuliny we krwi i wykładnik sprawności działania komórek  $\beta$  trzustki (Sonnenburg i Bäckhed, 2016). Co ważne, SCFAs powstają wskutek procesów fermentacji błonnika. Wyniki badań eksperymentalnych dowodzą, że regularne spożywanie błonnika (zwłaszcza frakcji rozpuszczalnej) w optymalnej ilości, czyli około 30 mg na dobę, jest dodatnio skorelowane z produkcją maślanu – odgrywającego istotną rolę w udostępnianiu informacji genetycznej zapisanej w DNA w mechanizmach epigenetycznych (hamowanie deacetylacji histonów) (Davie, 2003) – przez bakterie *Faecalibacterium prausnitzii*, z rodzaju *Clostridium* oraz rodzaje *Butyrivibrio* i *Eubacterium* (Hold *et al.*, 2003).

Wytwarzane przez wybrane rodzaje bakterii jelitowych hydrolazy uczestniczą w procesach trawienia tłuszczów pokarmowych. Ponadto mikrobiota jelitowa zaangażowana jest w produkcję witamin z grup B i K, a prawidłowe stosunki ilościowe i jakościowe bakterii w jelicie zwiększają przyswajalność składników mineralnych z pożywienia. Co istotne, bakterie jelitowe produkują wolne aminokwasy. Najważniejszym z nich wydaje się kwas glutaminowy (Glu), który po dekarboksylacji tworzy neuroprzebieżnik – kwas  $\gamma$ -aminomasłowy (*gamma-aminobutyric acid*, GABA). W syntezę Glu zaangażowane są zwłaszcza *Corynebacterium glutamicum*, *Brevibacterium lactofermentum* oraz *Brevibacterium flavum*, ale także bakterie fermentacji mlekowej: *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei* czy *Lactococcus lactis* (Sano, 2009; Tanous *et al.*, 2005). Rodzaje *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* syntetyzują GABA, a najefektywniejszym producentem tego neuroprzebieżnika jest szczep probiotyczny *Lactobacillus brevis* DPC6108 (Barrett *et al.*, 2012; Eisenstein, 2016). Rodzaj diety determinuje zatem kompozycję mikrobioty jelitowej, która może zmieniać skład nawet w dwa dni po zmianie jadłospisu. Modulując skład ekosystemu jelitowego, dieta może zatem wpływać na inne, zarówno miejscowe, jak i ogólnoustrojowe, funkcje mikrobioty (tab. 1). Jednocześnie równowaga mikrobiologiczna w jelicie zapewnia optymalne przyswajanie składników odżywczych z pożywienia.

### Bariera jelitowa i oś jelitowo-mózgowa

Mikroorganizmy kolonizujące jelito człowieka współtworzą barierę jelitową. Pod tym pojęciem kryje się fizyczna struktura, którą tworzą mikrobiota, pojedyncza warstwa komórek *epithelium* oraz znajdujący się w obrębie *lamina propria* układ krwionośny, chłonny, jelitowy układ nerwowy

Funkcja <i>in situ</i>	Funkcja ogólnoustrojowa
Rozkład niestrawionych nutrientów	Rozwój i stymulacja układu odpornościowego
Synteza witamin, aminokwasów	Rozwój i funkcje układu nerwowego
Utrzymywanie integralności nabłonka jelitowego	Promowanie angiogenezy
Metabolizm ksenobiotyków	Regulacja gęstości tkanki kostnej
Oporność na patogeny	Regulacja masy tkanki tłuszczowej

Tab. 1. Wybrane funkcje mikrobioty jelitowej (na podstawie: Jandhyala et al., 2015; Laukens et al., 2016)

i immunologiczny związany z błoną śluzową jelita (*gut-associated lymphoid tissue*, GALT) (Salvo Romero et al., 2015; Viggiano et al., 2015). Wyszczególnione połączenia między komórkami monowarstwy nabłonkowej (złącza ścisłe, mechaniczne, komunikacyjne i zamykające) zapewniają bariery jelitowej selektywną przepuszczalność dla cząstek o określonej wielkości i ładunku cząsteczek, co konsekwentnie hamuje rozwój stanu zapalnego wywołanego przedostaniem się w sąsiedztwo GALT niepożądanych antygenów ze światła jelita. Kluczowe wydają się złącza ścisłe (*tight junctions*, TJ), stanowiące pierwsze ogniwo selektywności transportu drogą okołokomórkową. TJ to białkowe struktury, w których skład których wchodzi kładyny, okładyny, białka adhezyjne oraz tricieluliny. Z cytoskieletem enterocytów łączą się one przez cytoplazmatyczne białko *zonula occludens*. W wyniku przyłączenia reszty fosforanowej do łańcuchów lekkich miozyny wywołany jest skurcz aktyny, co rozluźnia strukturę złącza i umożliwia transport okołokomórkowy (Lee, 2015).

Szereg czynników dysbiotycznych, w tym nieprawidłowo zbilansowana dieta (obfitująca przykładowo w tłuszcze nasycone i cukry proste, głównie fruktozę, o zbyt niskiej zawartości błonnika), leki antypsychotyczne, antybiotyki, inhibitory pompy protonowej czy stres, powoduje zaburzenie ilości (bogactwa), różnorodności, składu oraz funkcji mikroorganizmów jelitowych (Marlicz et al., 2014; Ulluwishewa et al., 2011). Ten stan – określany mianem dysbiozy – prowadzi do zwiększenia przepuszczalności bariery jelitowej. Antygeny znajdujące się w świetle jelita pokonują

przestrzeń międzykomórkową i aktywują GALT. Powstałe komórki i mediatory efektorowe układu immunologicznego zlokalizowanego w jelicie wywołują subkliniczny stan zapalny *in situ*, ale wraz z krwią docierają do innych tkanek i narządów, w tym układu nerwowego (Fasano, 2011; Rudzki i Szulc, 2013). Najważniejsze czynniki dysbiotyczne podano w tab. 2.

Jelito i mózg połączone są poprzez oś mózgowo-jelitową (*gut-brain axis*, GBA) (Powell et al., 2017). Jest to połączenie zarówno fizyczne, jak i biochemiczne. Zespół neuronów, reprezentowany przez nerw błędny, a także zwoje korzenia grzbietowego oraz części współczulna i przywspółczulna enteralnego układu nerwowego łączą centralny układ nerwowy człowieka z przewodem pokarmowym (Jenkins et al., 2016; Udit i Gautron, 2013). Poza komunikacją neuralną sygnalizacja w osi mózgowo-jelitowej odbywa się humoralnie – poprzez wydzielane w świetle jelita hormony, cytokiny i metabolity bakteryjne (Mayer, 2011; Mayer et al., 2014). Od czasu udowodnienia istnienia GBA wykazano, że mikrobiota jelitowa, syntetyzując związki immunokompetentne i neuroaktywne, determinuje strukturę i funkcje kluczowych obszarów mózgowia (Bruce-Keller et al., 2015; Cryan i Dinan, 2012; Cryan i O'Mahony, 2011; Foster i McVey Neufeld, 2013; Mayer, 2011).

W 2016 roku badania na modelu mysim dowiodły, że w korze przedczołowej zwierząt hodowanych w sterylnych warunkach (*germ-free*) dochodzi do wzrostu ekspresji genów kodujących czynniki transkrypcyjne dla szlaków mielinizacji zaangażowanych w terminalne dojrzewanie oligodendrocytów oraz do wzrostu ekspresji mRNA genu kontrolującego mielinizację. Prowadzi to do zwiększenia liczby blaszek mielinowych aksonu, co ujemnie koreluje ze sprawnością transmisji sygnałów nerwowych (Hoban et al., 2016). Luczynski i wsp. (2016) wykazali, że brak mikrobioty wpływa istotnie na ultrastrukturę ciała migdałowatego i hipokampu. Długość i stopień rozgałęzienia dendrytów interneuronów i neuronów piramidowych oraz gęstość kolców dendrytycznych neuronów piramidowych w części podstawno-bocznej ciała migdałowatego były u tych osobników istotnie większe niż u zwierząt hodowanych w tradycyjnych warunkach.

Bogata literatura naukowa dowodzi ponadto, że mikroflora jelitowa jest niezbędna do szeroko rozumianej właściwej aktywności neuronalnej i plastyczności tkanki nerwowej,

<b>Czynniki żywieniowe</b>	Żywność wysokoprzetworzona i konserwowana chemicznie, tłuszcze nasycone, gluten, kazeina, fruktoza
<b>Czynniki infekcyjne, toksyny i leki</b>	Zakażenia wirusowe, bakteryjne, grzybicze, toksyny środowiskowe i metabolity, niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory pompy protonowej, antybiotyki, żelazo
<b>Hipoteza higieniczna</b>	Sterylnie środowisko, brak upraw naturalnych
<b>Styl życia</b>	Przewlekły stres
<b>Czynniki wewnętrzne</b>	Upośledzenie perfuzji jelitowej, przewlekłe zapalenie Choroby autoimmunologiczne

Tab. 2. Przyczyny uszkodzenia bariery jelitowej (na podstawie: Bischoff et al., 2014)

niezakłóconej transmisji sygnałów nerwowych i ekspresji neurotrofin (Luczynski *et al.*, 2016; Sharon *et al.*, 2016). Badania przeprowadzone w grupie zdrowych kobiet wykazały, iż liczebność jednego z enterotypów jelitowych – *Prevotella* korelowała dodatnio z liczbą połączeń nerwowych w substancji białej w regionach odpowiedzialnych za emocje, uwagę i przetwarzanie sensoryczne. Jednocześnie za pomocą funkcjonalnego rezonansu magnetycznego wykazano, że dominacja enterotypu *Prevotella* w jelicie wiązała się z mniejszą aktywnością hipokampu podczas prezentowania uczestnikom obrazów depresyjnych (Tillisch *et al.*, 2017).

Jak dowiedziono w badaniach, mikrobiota jelitowa może być czynnikiem etiologicznym i/lub warunkującym przebieg kliniczny zaburzeń ze spektrum autyzmu (Madore *et al.*, 2016) oraz schorzeń neurodegeneracyjnych (Pistolato *et al.*, 2016; Sampson *et al.*, 2016).

## ZABURZENIA ZE SPEKTRUM AUTYZMU

Zaburzenia ze spektrum autyzmu (*autism spectrum disorders*, ASD) stanowią heterogenną etiologicznie i klinicznie grupę zaburzeń rozwojowych, u których podłoża leżą deficyty w zakresie zdolności do komunikowania się i więzi społecznych oraz stereotypowe, sztywne wzorce zachowań (American Psychiatric Association, 2013). U blisko 90% dzieci z ASD występują zaburzenia żołądkowo-jelitowe, głównie zaparcia, biegunki, wzdęcia, bóle brzucha i nadmierne wytwarzanie gazów (Wasilewska *et al.*, 2009), co przy braku zdolności komunikacyjnych może pogłębiać zaburzenia behawioralne. Jedną z teorii patogenetycznych ASD – koncepcja zaburzeń odpornościowych – głosi, że w organizmie osób z ASD, również w tkance mózgowej, rozwija się stan zapalny. Aktywacja układu immunologicznego na poziomie jelita może się manifestować jako problemy z układem pokarmowym (Szachta *et al.*, 2016), a przyczyną mogą być zmienione stosunki gatunkowe i liczebność mikrobioty jelitowej. Istotnie, zgodnie z wynikami badań naukowych skład biocenozy jelit w autyzmie istotnie odbiega od kompozycji mikrobioty osób zdrowych (Strati *et al.*, 2017). Opublikowane w ubiegłym roku badania przeprowadzone wśród dzieci z ASD wykazały, iż końcowy odcinek ich przewodu pokarmowego zasiedlony jest nadmiernie gatunkami *Streptococcus*, *Akkermansia*, *Rhodococcus* i *Halomonas*, podczas gdy populacje *Pseudomonas*, *Sphingomonas*, *Agrobacterium*, *Achromobacter* i *Roseateles* są mniejsze niż u dzieci bez tego zaburzenia (Lee *et al.*, 2017b). Również w toku analiz mikrobioty jelita cienkiego okazało się, że w przypadku ASD liczebności *Ralstonia*, *Peptostreptococcus*, *Neisseria* i *Oscillospira* są istotnie wyższe w porównaniu z ludźmi zdrowymi (Kushak *et al.*, 2017). Trendy w liczebności wybranych rodzajów bakterii oraz ich metabolitów u osób z ASD zaprezentowano w tab. 3.

Z powodu zmienionego składu mikrobioty jelitowej dochodzi do zaburzenia stosunków produkowanych metabolitów, w tym SCFA. Co ważne, badania udowadniają, że

w przebiegu ASD zmniejsza się istotnie ilość produkowanej z tryptofanu serotoniny. Dysbioza jelitowa, podnosząc przepuszczalność bariery jelitowej, aktywuje GALT, a wydzielane mediatory prozapalne zwiększają udział tryptofanu w szlaku kinureninowym (Gevi *et al.*, 2016). Kwas kinureninowy i 3-hydroksykinurenina przekraczają barierę krew–mózg i wywierają wpływ pobudzający i neurotoksyczny, uczestnicząc w procesach aktywacji receptora *N*-metylo-*D*-asparaginowego czy indukcji stresu oksydacyjnego/nitrozacyjnego (Chaves Filho *et al.*, 2018). Istnieją również doniesienia, zgodnie z którymi w jelitach dzieci z autyzmem zwiększa się liczebność producentów Glu. Udokumentowano, że nadmierna synteza tego aminokwasu prowadzi do apoptozy komórek nerwowych i bierze udział w patogenezie innych zaburzeń neuropsychiatrycznych (np. depresji) (De Angelis *et al.*, 2015).

Przywrócenie właściwego składu mikrobioty jelitowej w ASD bazujące na modyfikacji diety jest zadaniem trudnym. U niemal wszystkich osób z ASD występują bowiem zaburzenia integracji sensorycznej (McCormick *et al.*, 2016), przez co przyjmowanie szerokiej gamy zalecanych składników żywności okazuje się niemożliwe. Spożywanie pokarmów jedynie w określonym kolorze czy o konkretnej teksturze sprawia, że repertuar żywieniowy osoby z ASD

Gromada bakterii	Trendy w liczebności		
	Dzieci neurotypowe	ASD	PDD-NOS
<i>Firmicutes</i>	↑	↓	↑
<i>Faecalibacterium</i> sp.	↑	↓	↑
<i>Ruminococcus</i> sp.	↑	↓	↑
<i>Clostridium</i>	↓	↑	↑
<i>Bacteroidetes</i>	↓	↑	↓
<i>Proteobacteria</i>	↑	↓	↓
<i>Fusobacteria</i>	↑	↓	↓
<i>Verrucomicrobia</i>	↑	↓	↓
<i>Bifidobacterium</i>	↑	↓	↑
Metabolity bakterii	Dzieci neurotypowe	ASD	PDD-NOS
Kwas octowy	↓	↑	↑
Kwas propionowy	↓	↑	↑
Kwas masłowy	↑	↓	↑

**ASD** (*autism spectrum disorders*) – zaburzenia ze spektrum autyzmu, **PDD-NOS** (*pervasive developmental disorder not otherwise specified*) – całościowe zaburzenia rozwoju niezdiagnozowane inaczej.

Tab. 3. Trendy w liczebności wybranych rodzajów bakterii jelitowych i ich metabolitów u dzieci z ASD i dzieci neurotypowych (na podstawie: De Angelis *et al.*, 2015)

staje się mocno ograniczony. Przywrócenie eubiozy w jelicie może się zatem odbywać z wykorzystaniem probiotyków (Wu *et al.*, 2015). Pod tym pojęciem kryją się szczepy żywych komórek bakteryjnych, które podane w odpowiedniej ilości wykazują korzystny wpływ na zdrowie gospodarza (Pineiro i Stanton, 2007). Podczas przyjmowania bakterii probiotycznych dochodzi do ich adhezji i namnażania w jelicie, co równocześnie zmniejsza liczbę „niekorzystnych” mikroorganizmów. Eksperymenty na zwierzętach i badania obserwacyjne u ludzi dowodzą, że wybrane preparaty probiotyczne wpływają na emocje i zachowanie (Bailey i Cryan, 2017; Lee *et al.*, 2017a; Steenbergen *et al.*, 2015). W populacji osób z ASD przeprowadzono dotąd niewiele badań dotyczących wpływu probiotyków na zachowanie. W części prac zauważono, że suplementacja istotnie zmniejsza intensywność zaburzeń zachowania. W innych zaś redukowało objawy zaburzeń pracy przewodu pokarmowego, co również zmniejszało deficyty behawioralne (Li *et al.*, 2017). Ponadto eksperymentalnie wykorzystuje się zmodyfikowane (poprzedzone zastosowaniem wankomycyny) protokoły transplantacji mikrobioty jelitowej – z obiecującym skutkiem (Kang *et al.*, 2017).

Ze względu na małą liczbę badań i niską liczebność badanych grup nie powstały dotychczas rekomendacje, by dyrektywną terapię behawioralną u osób z ASD wspierać probiotykoterapią. Błyskawiczny rozwój metod analizy mikrobiomu ludzkiego oraz wyniki badań mechanistycznych i klinicznych potwierdzające korzystny wpływ personalizowanej probiotykoterapii na działanie układu nerwowego sprawiają jednak, że taka suplementacja w ASD jest kwestią niedalekiej przyszłości.

## STWARDNIENIE ROZSIANE

Stwardnienie rozsiane (*multiple sclerosis*, MS) należy do grupy schorzeń neurodegeneracyjnych, które rozwijają się wieloogniskowo i wielofazowo, rzadziej zaś jako przewlekłe postępujący zespół neurologiczny. Jedną z intensywnie analizowanych teorii etiologicznych MS są zaburzenia autoimmunologiczne, definiowane jako procesy immunologiczne skierowane przeciw komórkom wytwarzającym mielinę otaczającą aksony komórek nerwowych (Adamczyk-Sowa *et al.*, 2017). Równowaga w obrębie mikrobioty jelitowej gwarantuje integralność bariery jelitowej, a tym samym zapewnia kształtowanie właściwych procesów immunologicznych, rozumianych *in situ* jako tolerancja wobec drobnoustrojów komensalnych i antygenów żywności. Ekosystem bakteryjny w jelicie chorych z MS wykazuje większe zróżnicowanie międzyosobnicze w porównaniu z ludźmi zdrowymi, co sugeruje występowanie dysbiozy w tej chorobie (Miyake *et al.*, 2015).

Ustalono, iż mikrobiota w MS uboga jest w gatunki z rodzaju *Bacteroides*, w tym *Bacteroides stercoris*, *Bacteroides coprocola* i *Bacteroides coprophilus*. Kolejne analizy dowiodły, że istnieje ujemna korelacja między liczebnością *Prevotella copri* a częstością występowania

MS (Adamczyk-Sowa *et al.*, 2017). Skoro określone antygeny bakteryjne, takie jak polisacharydy *Bacteroides fragilis*, uczestniczą w migracji komórek nerwowych, to populacja komórek efektorowych i regulatorowych układu odpornościowego zaangażowanych w rozwój MS może być związana z funkcjonowaniem tkanki limfatycznej jelit (Ruff i Kriegel, 2015). Ponadto często obecna w przewodzie pokarmowym pacjentów z MS bakteria *Clostridium perfringens* (i jej toksyny), docierając do mózgowia, może wywoływać objawy charakterystyczne dla choroby. Ponadto u osób z MS często stwierdza się niedobór gatunku *Faecalibacterium prausnitzii*, producenta kwasu masłowego, a kwas ten stymuluje limfocyty Treg, odpowiedzialne m.in. za tolerancję immunologiczną – poprzez hamowanie funkcji komórek CD4+ i CD8+, makrofagów, komórek dendrytycznych i komórek NK (Wekerle, 2017). Udokumentowano też, że dysbiozie w przebiegu MS towarzyszy występowanie zwiększonej populacji zapalnych komórek TH17.

Z kolei w modelu mysim wzrost przepuszczalności bariery krew–mózg wywołał apoptozę oligodendrocytów i aktywację komórek mikrogleju, co przekładało się na procesy demielinizacyjne charakterystyczne dla MS (Adamczyk-Sowa *et al.*, 2017; Ochoa-Repáraz *et al.*, 2010; Wekerle, 2017). Kiedy zwierzętom laboratoryjnym podano szczepy probiotyczne z rodzaju *Lactobacillus*, wykazano zależność od IL-10 aktywację limfocytów Treg i w konsekwencji redukcję stężenia cytokin prozapalnych: IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , a także IL-17, co odzwierciedla mechanizm działania octanu glicyrameru – jednego z leków stosowanych w terapii MS, indukującego limfocyty regulatorowe Treg (Adamczyk-Sowa *et al.*, 2017; Lavasani *et al.*, 2010). W innym badaniu zaobserwowano, że podanie wieloszczepowego preparatu probiotycznego wywołało zmniejszenie liczby monocytów o immunofenotypie CD14<sup>+</sup>CG16<sup>-</sup>, wykazujących zwiększoną zdolność do prezentacji antygeny. Preparat probiotyczny doprowadził też do spadku ekspresji HLA-DR na powierzchni komórek dendrytycznych (Tankou *et al.*, 2018).

## CHOROBA PARKINSONA

Chorobę Parkinsona (*Parkinson's disease*, PD) charakteryzują zwyrodnienie i zanik neuronów dopaminergicznych oraz – z różnym nasileniem – neuronów noradrenergicznych, serotonergicznych i cholinergicznych. Genetyczne przyczyny PD obejmują mutacje w genach *SNCA* i *PRKN*, kodujących odpowiednio  $\alpha$ -synukleinę i parkinę, które wywołują zmiany w ekspresji tych białek (Braak *et al.*, 2006).

W trakcie najnowszych badań eksperymentalnych ustalono, że do agregacji  $\alpha$ -synukleiny dochodzi również w jelitowym splocie nerwowym (Braak *et al.*, 2006). Inne badania dowiodły, iż wagotomia istotnie znosi ryzyko rozwoju PD (Svensson *et al.*, 2015), a przepuszczalność bariery jelitowej u chorych jest podwyższona (Braak *et al.*, 2003). Ponadto liczni autorzy donoszą o dysbiozie w przebiegu PD,

zarówno w stolcu, jak i w tkance jelitowej (Keshavarzian *et al.*, 2015). Uporczywe zaparcia i nadwrażliwość trzewna, a ponadto niepokój i zmiany zachowania – pojawiające się nawet na 10 lat przed diagnozą – sugerują udział mikroflory jelitowej w patogenezie PD (Felice *et al.*, 2016; Mertsalmi *et al.*, 2017).

W modelach zwierzęcych z mutacją genu  $\alpha$ -synukleiny obecność mikrobioty jelitowej (i jej metabolitów) wzmacnia niepełnosprawność fizyczną oraz intensyfikuje zaparcia, natomiast zmutowane zwierzęta pozbawione mikrobioty jelitowej mają mniejsze deficyty ruchowe. Analogicznie transplantacja mikroflory jelitowej w przypadku PD likwiduje objawy zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego, jednak intensyfikuje zaburzenia aktywności ruchowej (Sampson *et al.*, 2016).

Dwuletnie badania obserwacyjne wykazały, że skład mikrobioty jelitowej determinuje przebieg kliniczny PD. Niska liczebność rodzaju *Bifidobacterium* wiązała się z nasileniem objawów wytwórczych w kolejnych dwóch latach. Niska zawartość *Bacteroides fragilis* została uznana za czynnik predykcyjny braku motywacji/inicjatywy w przebiegu PD. Liczebność powyższych bakterii i *Clostridium leptum* korelowała dodatnio z liczbą punktów uzyskanych w Ujednoliconej Skali Oceny Choroby Parkinsona (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) (Minato *et al.*, 2017).

Zastosowanie probiotykoterapii w PD jest obecnie ograniczone do terapii przewlekłych zaparć (Barboza *et al.*, 2015; Barichella *et al.*, 2016; Cassani *et al.*, 2011; Perez-Lloret *et al.*, 2013).

## CHOROBA ALZHEIMERA

Rodzinne postaci choroby Alzheimer'a (*Alzheimer's disease*, AD) spowodowane są mutacjami w genie kodującym białko prekursorowe amyloidu (*amyloid precursor protein*, APP), w wyniku których dochodzi do formowania w mózgowiu charakterystycznych dla choroby blaszek starczych i splotów neurofibrylarnych, tworzonych przez nadmiernie ufosforylowane białko tau. Etiopatogeneza idiopatycznych form tego schorzenia jest wieloczynnikowa (Stilling i Cryan, 2016).

Wyniki prac z 2010 roku udowodniły, że  $\beta$ -amyloid to białko o działaniu przeciwdrobnoustrojowym, wiążące się z grupami glikozyłowymi bakterii (Stilling i Cryan, 2016). Potwierdza to wcześniejsze sugestie, że manifestacja choroby wynika z istnienia stanu zapalnego w mózgowiu (Lim *et al.*, 2015; Maheshwari i Eslick, 2015; Soscia *et al.*, 2010). Według aktualnego stanu wiedzy dysbioza jelitowa może być przyczyną rozwoju zapalenia w centralnym układzie nerwowym, tym bardziej że – jak wykazali Cattaneo i wsp. (2017) – u osób z amyloidozą mózgowia rośnie w jelicie liczba bakterii prozapalnych, a zmniejsza się liczba bakterii o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych. Podobnie wzrostowi ulegają stężenia markerów zapalnych, a spadają – cytokin przeciwzapalnych. Zważywszy na właściwości przeciwdrobnoustrojowe  $\beta$ -amyloidu, nadal nie wiadomo

jednak, dlaczego komórki mikrogleju nie są w stanie eliminować patogenów, co sugeruje, że kluczową rolę mogą odgrywać czynniki genetyczne.

## PODSUMOWANIE

Wyniki badań doświadczalnych i obserwacyjnych dowodzą, że eubioza jelitowa jest wykładnikiem szeroko rozumianego dobrostanu, a dysbioza może manifestować się nie tylko *in situ*, lecz także pozajelitowo. Analizy mikrobiomu i pozostałych składowych bariery jelitowej prowadzone z wykorzystaniem metod molekularnych potwierdzają, iż skład ekosystemu jelitowego w przebiegu autyzmu lub chorób neurodegeneracyjnych jest istotnie zmieniony w porównaniu z osobami bez tych zaburzeń. Nadal jednak nie wiadomo na pewno, czy obserwowane zmiany są przyczyną chorób, czy też ich konsekwencją. Zgodnie z wynikami prowadzonych obecnie badań klinicznych egzogenne podawanie żywych szczepów bakterii probiotycznych przywraca równowagę mikrobioty jelitowej i przynajmniej częściowo łagodzi przebieg kliniczny opisywanych schorzeń. Niemniej istnieje potrzeba dalszych badań, które pozwolą ustalić, czy profilaktyczna probiotykoterapia jest uzasadniona.

### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

### Piśmiennictwo

- Adamczyk-Sowa M, Medrek A, Madej P *et al.*: Does the gut microbiota influence immunity and inflammation in multiple sclerosis pathophysiology? *J Immunol Res* 2017; 2017: 7904821.
- American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5<sup>th</sup> ed., American Psychiatric Association Publishing, Arlington 2013.
- Bailey MT, Cryan JF: The microbiome as a key regulator of brain, behavior and immunity: commentary on the 2017 named series. *Brain Behav Immun* 2017; 66: 18–22.
- Barboza JL, Okun MS, Moshiree B: The treatment of gastroparesis, constipation and small intestinal bacterial overgrowth syndrome in patients with Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 2449–2464.
- Barichella M, Pacchetti C, Bolliri C *et al.*: Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease: an RCT. *Neurology* 2016; 87: 1274–1280.
- Barrett E, Ross RP, O'Toole PW *et al.*:  $\gamma$ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol* 2012; 113: 411–417.
- Bischoff SC, Barbara G, Buurman W *et al.*: Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 189.
- Braak H, de Vos RAI, Bohl J *et al.*: Gastric  $\alpha$ -synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 2006; 396: 67–72.
- Braak H, Del Tredici K, Rüb U *et al.*: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197–211.

- Bruce-Keller AJ, Salbaum JM, Luo M et al.: Obese-type gut microbiota induce neurobehavioral changes in the absence of obesity. *Biol Psychiatry* 2015; 77: 607–615.
- Cassani E, Privitera G, Pezzoli G et al.: Use of probiotics for the treatment of constipation in Parkinson's disease patients. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2011; 57: 117–121.
- Cattaneo A, Cattane N, Galluzzi S et al.; INDIA-FBP Group: Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. *Neurobiol Aging* 2017; 49: 60–68.
- Chaves Filho AJM, Lima CNC, Vasconcelos SMM et al.: IDO chronic immune activation and tryptophan metabolic pathway: a potential pathophysiological link between depression and obesity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018; 80: 234–249.
- Cryan JF, Dinan TG: Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13: 701–712.
- Cryan JF, O'Mahony SM: The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 187–192.
- Davie JR: Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate. *J Nutr* 2003; 133 (Suppl): 2485S–2493S.
- De Angelis M, Francavilla R, Piccolo M et al.: Autism spectrum disorders and intestinal microbiota. *Gut Microbes* 2015; 6: 207–213.
- Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN et al.: Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308: 1635–1638.
- Eisenstein M: Microbiome: bacterial broadband. *Nature* 2016; 533: S104–S106.
- Fasano A: Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev* 2011; 91: 151–175.
- Felice VD, Quigley EM, Sullivan AM et al.: Microbiota-gut-brain signalling in Parkinson's disease: implications for non-motor symptoms. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 27: 1–8.
- Foster JA, McVey Neufeld KA: Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci* 2013; 36: 305–312.
- Gevi F, Zolla L, Gabriele S et al.: Urinary metabolomics of young Italian autistic children supports abnormal tryptophan and purine metabolism. *Mol Autism* 2016; 7: 47.
- Grigg JB, Sonnenberg GF: Host-microbiota interactions shape local and systemic inflammatory diseases. *J Immunol* 2017; 198: 564–571.
- Hoban AE, Stilling RM, Ryan FJ et al.: Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota. *Transl Psychiatry* 2016; 6: e774.
- Hold GL, Schwiertz A, Aminov RI et al.: Oligonucleotide probes that detect quantitatively significant groups of butyrate-producing bacteria in human feces. *Appl Environ Microbiol* 2003; 69: 4320–4324.
- Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C et al.: Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8787–8803.
- Jenkins TA, Nguyen JC, Polglaze KE et al.: Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the gut-brain axis. *Nutrients* 2016; 8: E56.
- Kang DW, Adams JB, Gregory AC et al.: Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome* 2017; 5: 10.
- Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA et al.: Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 1351–1360.
- Konturek PC, Haziri D, Brzozowski T et al.: Emerging role of fecal microbiota therapy in the treatment of gastrointestinal and extra-gastrointestinal diseases. *J Physiol Pharmacol* 2015; 66: 483–491.
- Krakowiak O, Nowak R: [Human digestive tract microflora – significance, development, modification]. *Post Fitoterapii* 2015; 16: 193–200.
- Kushak RI, Winter HS, Buie TM et al.: Analysis of the duodenal microbiome in autistic individuals: association with carbohydrate digestion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64: e110–e116.
- Laukens D, Brinkman BM, Raes J et al.: Heterogeneity of the gut microbiome in mice: guidelines for optimizing experimental design. *FEMS Microbiol Rev* 2016; 40: 117–132.
- Lavasani S, Dzhabazov B, Nouri M et al.: A novel probiotic mixture exerts a therapeutic effect on experimental autoimmune encephalomyelitis mediated by IL-10 producing regulatory T cells. *PLoS One* 2010; 5: e9009.
- Lee JY, Kim N, Nam RH et al.: Probiotics reduce repeated water avoidance stress-induced colonic microinflammation in Wistar rats in a sex-specific manner. *PLoS One* 2017a; 12: e0188992.
- Lee SH: Intestinal permeability regulation by tight junction: implication on inflammatory bowel diseases. *Intest Res* 2015; 13: 11–18.
- Lee Y, Park JY, Lee EH et al.: Rapid assessment of microbiota changes in individuals with autism spectrum disorder using bacteria-derived membrane vesicles in urine. *Exp Neurobiol* 2017b; 26: 307–317.
- Li Q, Han Y, Dy ABC et al.: The gut microbiota and autism spectrum disorders. *Front Cell Neurosci* 2017; 11: 120.
- Lim SL, Rodriguez-Ortiz CJ, Kitazawa M: Infection, systemic inflammation, and Alzheimer's disease. *Microbes Infect* 2015; 17: 549–556.
- Luczynski P, Whelan SO, O'Sullivan C et al.: Adult microbiota-deficient mice have distinct dendritic morphological changes: differential effects in the amygdala and hippocampus. *Eur J Neurosci* 2016; 44: 2654–2666.
- Madore C, Leyrolle Q, Lacabanne C et al.: Neuroinflammation in autism: plausible role of maternal inflammation, dietary omega 3, and microbiota. *Neural Plast* 2016; 2016: 3597209.
- Maheshwari P, Eslick GD: Bacterial infection and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2015; 43: 957–966.
- Marlicz W, Łoniewski I, Grimes DS et al.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 1699–1709.
- Marlicz W, Ostrowska L, Łoniewski I: Flora bakteryjna jelit i jej potencjalny związek z otyłością. *Endokrynol Otył Zab Przem Mat* 2013; 9: 20–28.
- Mayer EA: Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 453–466.
- Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK et al.: Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci* 2014; 34: 15490–15496.
- McCormick C, Hepburn S, Young GS et al.: Sensory symptoms in children with autism spectrum disorder, other developmental disorders and typical development: a longitudinal study. *Autism* 2016; 20: 572–579.
- Mertsalmi TH, Aho VTE, Pereira PAB et al.: More than constipation – bowel symptoms in Parkinson's disease and their connection to gut microbiota. *Eur J Neurol* 2017; 24: 1375–1383.
- Minato T, Maeda T, Fujisawa Y et al.: Progression of Parkinson's disease is associated with gut dysbiosis: two-year follow-up study. *PLoS One* 2017; 12: e0187307.
- Miyake S, Kim S, Suda W et al.: Dysbiosis in the gut microbiota of patients with multiple sclerosis, with a striking depletion of species belonging to *Clostridia* XIVa and IV clusters. *PLoS One* 2015; 10: e0137429.
- Moeller AH, Caro-Quintero A, Mjunga D et al.: Cospeciation of gut microbiota with hominids. *Science* 2016; 353: 380–382.
- Ochoa-Repáraz J, Mielcarz DW, Haque-Begum S et al.: Induction of a regulatory B cell population in experimental allergic encephalomyelitis by alteration of the gut commensal microflora. *Gut Microbes* 2010; 1: 103–108.
- Perez-Lloret S, Rey MV, Pavy-Le Traon A et al.: Emerging drugs for autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Expert Opin Emerg Drugs* 2013; 18: 39–53.
- Pineiro M, Stanton C: Probiotic bacteria: legislative framework – requirements to evidence basis. *J Nutr* 2007; 137 (Suppl 2): 850S–853S.
- Pistollato F, Sumalla Cano S, Elio I et al.: Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease. *Nutr Rev* 2016; 74: 624–634.
- Powell N, Walker MM, Talley NJ: The mucosal immune system: master regulator of bidirectional gut-brain communications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 143–159.

- Rea K, Dinan TG, Cryan JF: The microbiome: a key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiol Stress* 2016; 4: 23–33.
- Rudzki L, Szulc A: [Influence of intestinal microbiota on the central nervous system and its potential in the treatment of psychiatric disorders]. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2013; 2: 69–77.
- Ruff WE, Kriegel MA: Autoimmune host-microbiota interactions at barrier sites and beyond. *Trends Mol Med* 2015; 21: 233–244.
- Salvo Romero E, Alonso Cotoner C, Pardo Camacho C et al.: The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2015; 107: 686–696.
- Sampson TR, Debelius JW, Thron T et al.: Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell* 2016; 167: 1469–1480.e12.
- Sano C: History of glutamate production. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 728S–732S.
- Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH et al.: The central nervous system and the gut microbiome. *Cell* 2016; 167: 915–932.
- Sonnenburg JL, Bäckhed F: Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature* 2016; 535: 56–64.
- Soscia SJ, Kirby JE, Washicosky KJ et al.: The Alzheimer's disease-associated amyloid beta-protein is an antimicrobial peptide. *PLoS One* 2010; 5: e9505.
- Steenbergen L, Sellaro R, van Hemert S et al.: A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun* 2015; 48: 258–264.
- Stilling RM, Cryan JF: Host response: a trigger for neurodegeneration? *Nat Microbiol* 2016; 1: 16129.
- Strati F, Cavalieri D, Albanese D et al.: New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome* 2017; 5: 24.
- Svensson E, Horváth-Puhó E, Thomsen RW et al.: Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2015; 78: 522–529.
- Szachta P, Skonieczna-Żydecka K, Adler G et al.: Immune related factors in pathogenesis of autism spectrum disorders. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 3060–3072.
- Tankou SK, Regev K, Healy BC et al.: Investigation of probiotics in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24: 58–63.
- Tanous C, Chambellon E, Sepulchre AM et al.: The gene encoding the glutamate dehydrogenase in *Lactococcus lactis* is part of a remnant Tn3 transposon carried by a large plasmid. *J Bacteriol* 2005; 187: 5019–5022.
- Tillisch K, Mayer EA, Gupta A et al.: Brain structure and response to emotional stimuli as related to gut microbial profiles in healthy women. *Psychosom Med* 2017; 79: 905–913.
- Udit S, Gautron L: Molecular anatomy of the gut-brain axis revealed with transgenic technologies: implications in metabolic research. *Front Neurosci* 2013; 7: 134.
- Ulluwishewa D, Anderson RC, McNabb WC et al.: Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J Nutr* 2011; 141: 769–776.
- Viggiano D, Ianiro G, Vanella G et al.: Gut barrier in health and disease: focus on childhood. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 1077–1185.
- Wasilewska J, Jarocka-Cyrta E, Kaczmarski M: [Gastrointestinal abnormalities in children with autism]. *Pol Merkur Lekarski* 2009; 27: 40–43.
- Wekerle H: Brain autoimmunity and intestinal microbiota: 100 trillion game changers. *Trends Immunol* 2017; 38: 483–497.
- Wu H, Tremaroli V, Bäckhed F: Linking microbiota to human diseases: a systems biology perspective. *Trends Endocrinol Metab* 2015; 26: 758–770.