

Czynniki odpowiedzialne za modulację mikrobiomu jelitowego i ich wpływ na przebieg zapalenia w nieswoistych chorobach zapalnych jelit – wybrane aspekty

lek. Natalia Fabisiak,

prof. dr hab. n. med. Jakub Fichna✉

Zakład Biochemii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

https://doi.org/10.18388/pb.2021_479

✉ autor korespondujący: jakub.fichna@umed.lodz.pl

Słowa kluczowe: nieswoiste choroby zapalne jelit, mikrobiom, peptydy przeciwdrobnoustrojowe, LL-37, witamina D

Wykaz skrótów: AMPs – peptydy przeciwdrobnoustrojowe; ChL-C – choroba Leśniowskiego-Crohna; HBD – ludzka beta-defensyna; HD – ludzka alfa-defensyna; HNP – ludzkie białko neutrofilowe; IDA – niedokrwistość z niedoboru żelaza; IFN γ – interferon gamma; NChZJ – nieswoiste choroby zapalne jelit; PMS – częściowa skala Mayo; TNF α – czynnik martwicy nowotworów; VDR – receptor dla witaminy D; WZJG – wrzodziejące zapalenie jelita grubego

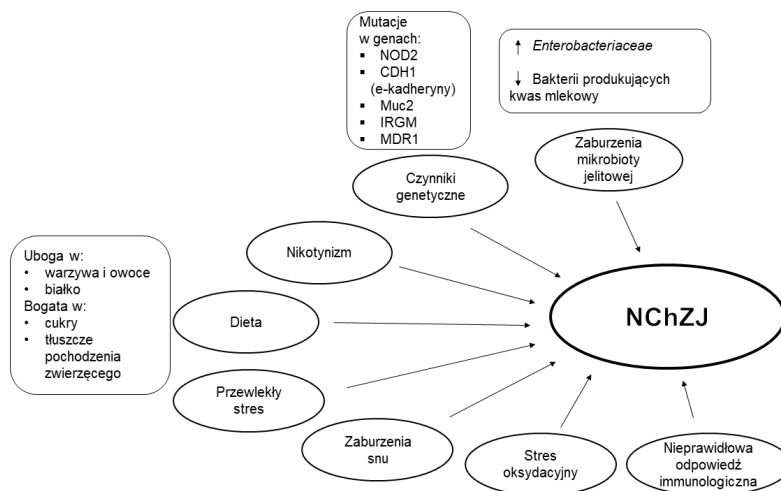
Finansowanie: Praca finansowana z konta działalności statutowej Zakładu Biochemii nr 503/1-156-04/503-11-001-19.

STRESZCZENIE:

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) to grupa przewlekłych chorób zapalnych przewodu pokarmowego przebiegająca z okresami zaostrzeń i remisji. Patofizjologia NChZJ nadal nie została w pełni poznana, wśród przyczyn wymienia się czynniki mikrobiologiczne, immunologiczne, genetyczne i środowiskowe. W ostatnich latach podkreśla się znaczącą rolę mikrobiomu jelitowego w rozwoju tych chorób. W niniejszej publikacji omówiony został wpływ wybranych czynników: peptydów przeciwdrobnoustrojowych, witaminy D oraz żelaza na skład mikrobioty jelitowej i ich rola w odpowiedzi immunologicznej i patogenezie NChZJ.

WPROWADZENIE

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) to grupa przewlekłych schorzeń przewodu pokarmowego, z których najważniejsze to choroba Leśniowskiego-Crohna (ChL-C) oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG). Choroby te cechują się przewlekłym przebiegiem z okresami remisji i zaostrzeń i związane są z uszkodzeniem i stanem zapalnym jelit. Mimo licznych badań patogenezą tych chorób nie została nadal dokładnie poznana, wiadomo jednak że do rozwoju choroby przyczynia się wiele czynników takich jak: mikrobiologiczne, immunologiczne, genetyczne i środowiskowe tj. dieta, deprywacja snu, narażenie na stres czy nikotynizm [1]. Najważniejsze czynniki sprzyjające rozwojowi NChZJ przedstawiono na rycinie 1.



Rycina 1. Czynniki biorące udział w patogenezie NChZJ.

Przewód pokarmowy człowieka skolonizowany jest przez ponad 1000 gatunków bakterii, z których większość należy do 7 typów: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Cyanobacteria* [2]. Dwa pierwsze odpowiadają łącznie za ponad 90% składu mikrobiomu jelitowego człowieka [3]. Na kolonizację jelit u człowieka ma wpływ wiele czynników: czynniki środowiskowe (do których należą: dieta, w tym karmienie piersią i karmienie mlekiem modyfikowanym), higiena, występujące choroby, przyjmowane leki, przebyte operacje czy hospitalizacje, stres, aktywność fizyczna, starzenie się organizmu oraz nikotynizm i spożywanie alkoholu [4,5]. Mikrobiom jelitowy pełni w organizmie człowieka różne funkcje, chroniąc przed patogenami, wspomagając układ odpornościowy oraz proces trawienia [5,6]. Patologicznej odpowiedzi zapalnej w jelitach zapobiega nabłonek jelitowy oraz pokrywająca

go warstwa śluzu, poprzez ograniczenie wnikania bakterii lub ich immunogennych produktów do śródmiąższu [7].

Jako jedną z coraz częściej wymienianych przyczyn rozwoju NChZJ wskazuje się zaburzenie równowagi mikrobiomu w jelitach, przebiegające z redukcją bakterii produkujących kwas masłowy, takich jak m. in. *Fusobacterium* spp., *Eubacterie* spp, *Clostridioides* spp. oraz niedoborem mikro-nutrientów (np. hipowitaminoza D3), które może wynikać z nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej błony śluzowej jelita na komensalne bakterie jelitowe u osób predysponowanych genetycznie [8,9]. W patogenezie nieswoistych chorób zapalnych jelit wymienia się również dysfunkcję warstwy śluzu oraz nabłonka, które mogą odgrywać istotną rolę w zapoczątkowaniu choroby [10,11]. Od lat prowadzone są badania dotyczące zmian w mikrobiocie jelitowej i ich związku z patofizjologią nieswoistych chorób zapalnych jelit. Mikrobiom jelitowy u pacjentów z NChZJ różni się od mikrobiomu zdrowego człowieka, różnica ta związana jest zwłaszcza ze wzrostem liczebności szczepów z rodziny *Enterobacteriaceae* [12,13]. Wykazano również różnice w składzie bakterii kałowych w zależności od aktywności choroby, co potwierdza wpływ procesów zapalnych w jelitach na mikrobiom [14]. W niniejszej publikacji omówiony został wpływ wybranych czynników (peptydów przeciwdrobnoustrojowych, witaminy D oraz żelaza) na skład mikrobioty jelitowej i ich rola w odpowiedzi immunologicznej i rozwoju NChZJ.

PEPTYDY PRZECIWDROBNOUSTROJOWE JAKO CZYNNIK OCHRONNY MIKROBIOMU

Jednym z mechanizmów obronnych odgrywającym istotną rolę w utrzymaniu prawidłowego mikrobiomu jelitowego, będącym częścią wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, są peptydy przeciwdrobnoustrojowe (ang. *antimicrobial peptides*, AMPs) o szerokim spektrum działania, działające nie tylko przeciwko bakteriom, ale także przeciwko wirusom, grzybom oraz parazytom [15]. Do AMPs należą dwie grupy peptydów: defensyny oraz katelicyny. Ekspresja wielu AMPs m. in. ludzkiej katelicyny oraz β -defensyny 2-4 jest indukowana w odpowiedzi na inwazję patogenów lub mikrobioty jelitowej do bariery śluzówkowej. Istnieje również grupa AMPs, które ulegają konstytutywnej ekspresji bez kontaktu z drobnoustrojami, należą do niej m. in. ludzka α -defensyna 5-6 i ludzka β -defensyna.

Defensyny biorą udział we wrodzonych odpowiedziach układu immunologicznego, ulegając ekspresji głównie w komórkach Panetha, komórkach nabłonkowych i komórkach odpornościowych organizmu. W organizmie człowieka występują dwie grupy defensyn: α i β -defensyny.

Uważa się, że alfa-defensyny, zwane również ludzkim białkiem neutrofilowym (ang. *human neutrophil peptide*, HNP), ponieważ produkowane są głównie przez neutrofile [16], mogą mieć znaczenie w rozwoju choroby Leśniowskiego-Crohna. Spadek ekspresji HNP może skutkować zaburzeniami w mikrobiocie jelitowej i w konsekwencji prowadzić do zwiększenia ryzyka rozwoju NChZJ [17]. Ponadto, genem regulującym ekspresję alfa-defensyny jest czynnik transkrypcyjny 4 (TCF4) [18], a udowodniono, że zmien-

ność genetyczna w regionie promotora TCF4 jest związana z rozwojem ChL-C [19]. Do grupy alfa-defensyn należą również te produkowane tylko w komórkach Panetha, które zlokalizowane są w dolnych częściach krypt jelita cienkiego – ludzka alfa-defensyna (ang. *human alfa-defensin*, HD) 5 i 6. Poprzez różne mechanizmy działania przeciwko infekcjom i stanom zapalnym defensyny te działają bakteriobójczo na wszystkie gatunki bakterii. Ponadto, HD-5 pobudza ekspresję interleukiny 8, najsilniejszego czynnika chemotaktycznego występującego w organizmie człowieka i głównego mediatora stanu zapalnego. W mysim modelu zapalenia jelit wywołanym przez DSS podawanie HD-5 zmniejszyło śmiertelność u myszy zapalonych [20]. U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna zaobserwowano zmniejszenie ekspresji HD-5 i HD-6 w jelicie krętym [21].

Do grupy ludzkich beta-defensyn (ang. *human beta-defensin*, HBD) należą ludzka beta-defensyna 1, wydzielana konstytutywnie przez komórki nabłonka okrężnicy i jelita krętego niezależnie od obecności stanu zapalnego jelita oraz ludzkie beta-defensyny 2, 3 i 4, których wzrost poziomu ekspresji obserwuje się jedynie w odpowiedzi na stymulację przez czynniki zewnętrzne. W zapalnie zmienionej błonie śluzowej okrężnicy u pacjentów z NChZJ obserwowano zwiększenie ekspresji HBD-2 w tkankach [22], bez istotnego zwiększenia stężenia HBD2 w surowicy [23]. W okrężnicy pacjentów z WZJG obserwuje się również zwiększone poziomy ekspresji HBD-3 i HBD-4, podczas gdy poziom ekspresji tych białek pozostaje niezmienny u pacjentów z ChL-C [24].

Katelicyny wykazują właściwości bakteriobójcze, redukują uwalnianie mediatorów stanu zapalnego, hamują indukowaną przez endotoksyny piroptozę leukocytów oraz chronią komórki śródbłonka przed apoptozą. Są odpowiedzialne także za utrzymanie prawidłowej mikrobioty jelitowej w organizmie człowieka [25,26], a ich wydzielanie jest indukowane przez mikrobiom. Najwyższy poziom ekspresji katelicyny u człowieka obserwujemy w okrężnicy. Peptydy te są rozpoznawane przez wiele typów komórek: monocyty, makrofagi, komórki tłuszczne, komórki NK (ang. *natural killer*) oraz komórki nabłonkowe.

Jedyną endogenną katelicyną w organizmie człowieka jest LL-37. W jelicie LL-37 wydzielana jest przez enterocyty oraz komórki Panetha, zlokalizowane w dolnych częściach krypt jelitowych [27]. We krwi obwodowej, a dokładniej w komórkach jednojądrzastych, LL-37 wpływa synergistycznie na interleukinę 1- β , endogenne mediator stanu zapalnego oraz chemokiny, tj. białka chemotaktyczne makrofagów [28]. Ludzka katelicyna odpowiedzialna jest także za różnicowanie makrofagów w kierunku ich form prozapalnych [29]. Niskie stężenie katelicyny wpływa negatywnie na tworzenie się prawidłowego biofilmu jelitowego poprzez gwałtowne hamowanie wzrostu wielu szczepów bakterii m. in. *Escherichia coli* [30]. Na ekspresję ludzkiej katelicyny ma wpływ wiele czynników, m. in. witamina D, stres retikulum endoplazmatycznego, interferon gamma (IFN γ), czynnik martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor*, TNF α), maślan fenylu i maślan sodu [26].

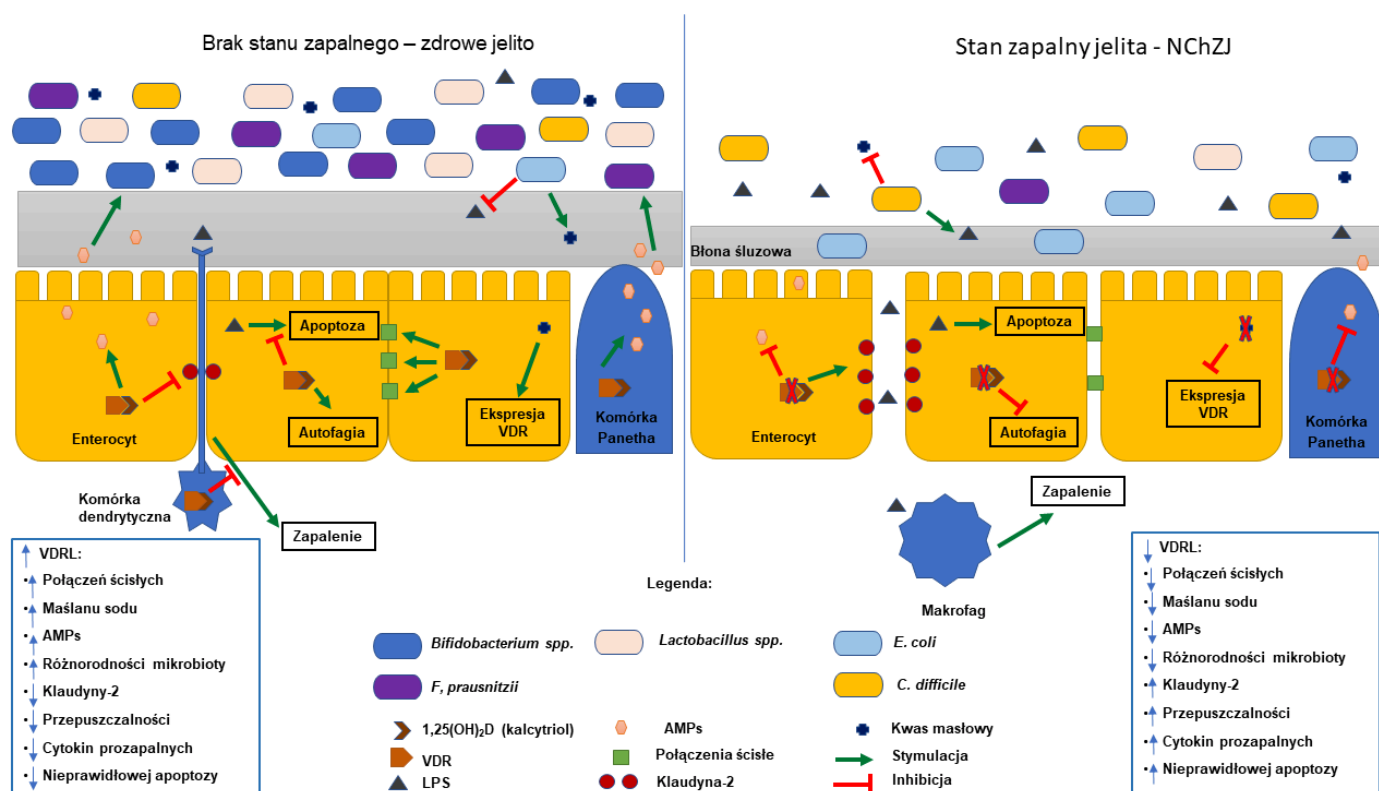
Katelicydyny mają również istotne znaczenie w przebiegu NChZJ. W piśmiennictwie obserwowano wzrost ekspresji LL-37 w jelicie chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego względem grupy pacjentów bez tej choroby, w przeciwieństwie do pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których nie obserwowano statystycznie istotnego wzrostu ekspresji tego peptydu [31]. Wg nowszych badań, poziom ekspresji LL-37 w jelicie pacjentów z NChZJ w aktywnej fazie choroby był statystycznie istotnie wyższy, zarówno u pacjentów z ChL-C, jak i u pacjentów z WZJG w porównaniu do osób bez tych jednostek chorobowych. Nie zaobserwowano natomiast istotnej różnicy w ekspresji pomiędzy grupą kontrolną a pacjentami z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit w okresie remisji [32]. W populacji pediatrycznej natomiast zaobserwowano statystycznie istotny wzrost poziomu LL-37 we krwi u wszystkich pacjentów z NChZJ, niezależnie od stadium choroby względem pacjentów z grupy kontrolnej [33]. Gubatan i wsp. udowodnili, że wyższe stężenie katelicydyny w surowicy koreluje ze zmniejszeniem stanu zapalnego ocenianego mikroskopowo oraz zmniejszeniem ryzyka nawrotu klinicznego [34]. Poziom LL-37 w surowicy negatywnie koreluje z aktywnością choroby ocenianą w częściowej skali Mayo (ang. *partial Mayo score*, PMS) – dla WZJG oraz przy użyciu wskaźnika Harvey-Bradshaw – dla monitorowania ChL-C [35].

Z sukcesem prowadzone są badania z wykorzystaniem katelicydyny jako terapii w mysich modelach zapalenia jelit. Tai i wsp. przy użyciu terapii genowej, poprzez wykorzystanie plazmidu kodującego mysią katelicydynę (mCRAMP) podawanego doodbytniczo, z sukcesem wyle-

czyli owrzdzenia w mysim modelu WZJG [36]. Również w przypadku mysiego modelu ChL-C wywołanego kwasem trinitrobenzenosulfonowym, podanie doodbytnicze mCRAMP znacząco złagodziło objawy zapalenia odbytnicy [37]. Z kolei w badaniu przy wykorzystaniu szczurzego modelu cukrzycy typu 1 udowodniono wpływ LL-37 na modyfikację mikrobioty jelitowej w kierunku prawidłowej mikrobioty komensalnej. Podawanie LL-37 gryzoniom z cukrzycą zmniejszyło dysbiozę w jelicie poprzez zwiększenie liczebności bakterii z gromady promieniowców oraz bakterii probiotycznych *Lactobacillus* [38].

WITAMINA D JAKO IMMUNOMODULATOR

Kolejnym poznany modulatorem mikrobiomu jelitowego jest witamina D. Witamina ta odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy w jelitach i integralności bariery jelitowej poprzez stabilizację połączeń między komórkami nabłonka, przyspieszeniu procesu gojenia po uszkodzeniu nabłonka jelitowego oraz wspieraniu równowagi między mikroflorą jelitową a stymulacją odpowiedzi immunologicznej w jelitach, a także rozwojem i funkcją limfocytów T [7,39,40]. Witamina D wykazuje również działanie przeciwdrobnoustrojowe poprzez wpływ na zwiększenie ekspresji katelicydyny oraz HBD2 w fagocytach i komórkach nabłonka [41]. Receptor witaminy D (ang. *vitamin D receptor*, VDR) zlokalizowany jest głównie w komórkach nabłonkowych jelita, z najwyższym poziomem ekspresji w kryptach [42,43]. Sygnalizacja VDR odpowiedzialna jest za regulację integralności nabłonka, szczególnie w warunkach stresowych bądź patologicznych. Co więcej, wykazano, że zmniejszona sygnalizacja VDR u pacjentów z NChZJ związana jest z więk-



Rycina 2. Mechanizmy działania witaminy D i VDR oraz ich interakcje z mikrobiotą i AMPs w zdrowym jelicie oraz w przebiegu NChZJ.

Tabela 1. Wpływ suplementacji witaminy D u pacjentów z NChZJ na różnorodność mikrobiomu.

| Lp. | Liczba pacjentów | Rodzaj NChZJ | Dawka (IU) | Droga podania | Częstość podawania | Czas suplementacji | Wpływ na poziom wit. D | Wpływ na mikrobiom | Grupa kontrolna | Piśmiennictwo |
|-----|------------------|--------------|----------------|-----------------|---|--------------------|----------------------------|---|-----------------------------------|---------------|
| | Grupa badawcza | ChL-C | Grupa badawcza | Grupa kontrolna | | | | Grupa badawcza | | |
| 1 | 17 | 0 | 40000 IU | p.o. | 1x w tygodniu | 8 tygodni | Wzrost | <ul style="list-style-type: none"> ↑ <i>Clostridium collinae</i> ↑ <i>Enterobacteriaceae</i> ↓ <i>Ruminococcus gnavus</i> | Różnorodność mikrobiomu bez zmian | [48] |
| 2 | 7 | 10 | 20000IU | p.o. | 1-3 dni: codziennie 4-28 dni: co drugi dzień | 4 tygodnie | Wzrost | <p>Tydzień 0-1:</p> <ul style="list-style-type: none"> ↑ <i>Alistipes</i> ↑ <i>Barnesiella</i> ↑ <i>Roseburia</i> ↑ <i>Porphyromonadaceae</i> ↑ <i>Anaerotruncus</i> ↑ <i>Subdoligranulum</i> ↑ <i>Ruminococaceae</i> <p>Tydzień 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> ↓ <i>Bacteroidetes</i> ↑ <i>Faecalibacterium</i>, ↑ <i>Veillonella</i> ↑ <i>Blautia</i> ↑ <i>Fusicatenibacter</i> ↑ <i>Intestinibacter</i> <p>Tydzień 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> ↑ <i>Parabacteroides</i> <p>Tydzień 4</p> <ul style="list-style-type: none"> ↑ <i>Lactobacillus</i> ↑ <i>Megasphaera</i> | Bez różnicy | [58] |
| 3 | 74 | 0 | 35 | 39 | BD | BD | Zima/ wiosna: spadek | <p>ChL-C:</p> <ul style="list-style-type: none"> ↑ <i>Firmicutes</i> ↑ <i>Bacteroidetes</i> ↑ <i>Proteobacteria</i> ↑ <i>Actinobacteria</i> <p>WZJG:</p> <ul style="list-style-type: none"> ↑ <i>Proteobacteria</i> ↑ <i>Firmicutes</i> ↑ <i>Bacteroidetes</i> ↑ <i>Actinobacteria</i> | NB | [53] |
| | | | | | | | Lato/ jesień: wzrost | | | |

BD – brak danych; NB – nie badano

szym ryzykiem czynnej choroby [44]. Szlak sygnałowy VDR może regulować ekspresję połączeń międzykomórkowych, utrzymujących szczelność bariery jelitowej tj. połączeń ścisłych (ang. *tight junction*) oraz połączeń przylegających (ang. *adherence junction*), wpływając na przepuszczalność jelit [45]. Szlaki sygnałowe zależne od witaminy D/VDR odgrywają także ważną rolę w gojeniu uszkodzonego nabłonka. W mysim modelu zapalenia jelita wywołanym DSS niska ekspresja VDR była związana z opóźnionym gojeniem błony śluzowej [46]. Szlak sygnałowy dla VDR i jego rolę w prawidłowym jelicie oraz u pacjentów z NChZJ przedstawiono na rycinie 2.

Funkcja barierowa witaminy D związana jest również z jej wpływem na mikrobiotę jelitową, a jej poziom w surowicy u człowieka jest skorelowany z różnym składem mikrobioty bakteryjnej przewodu pokarmowego i zapalną odpowiedzią immunologiczną [47,48]. U pacjentów z NChZJ, u których występuje niedobór jednej z form witaminy D – 25(OH)D₃ – w surowicy obserwuje się wzrost liczebności proteobakterii oraz spadek liczebności promieniowców względem pacjentów z NChZJ z optymalnym poziomem tej formy. Poziom 25(OH)D₃ w surowicy jest negatywnie skorelowany z liczebnością niektórych szkodliwych bakterii, takich jak proteobakterie, ale pozytywnie skorelowany z liczebnością niektórych bakterii probiotycznych tj. *Lachnospiraceae*, *Bifidobacteriaceae* oraz *Anaerostipes* [49]. W tabeli 1 przedstawiono przegląd badań dotyczących wpływu suplementacji witaminy D na skład mikrobiomu u pacjentów z NChZJ.

Niski poziom witaminy D w surowicy jest uznawany za jeden z czynników ryzyka rozwoju NChZJ i jest związany ze zwiększeniem aktywności choroby, częstszymi nawrotami, zapaleniem błony śluzowej jelita i obniżeniem jakości życia [50]. Sezonowa zmienność poziomu witaminy D koreluje z sezonowością zaostrzeń nieswoistych chorób zapalnych jelit, które osiągają szczyt na wiosnę, po miesiącach z ograniczoną produkcją witaminy D spowodowaną niedoborem promieniowania słonecznego [51,52]. Co istotne, niedobór ten jest większy u pacjentów z ChL-C niż z WZJG [53]. Suplementacja witaminy D zapobiega rozwojowi lub łagodzi odpowiedź zapalną organizmu i może prowadzić do zminimalizowania postępu choroby [54]. Interesującym jest fakt, że Guo i wsp. w swojej metaanalizie wykazali występowanie istotnie statystycznej odwrotnej zależności między doustną suplementacją witaminy D a stężeniem CRP w surowicy [55].

Ustalenie bezpiecznej i zalecanej dawki witaminy D dla pacjentów z NChZJ przysparza trudności i jest tematem wielu badań [56]. Do tej pory nie udało się ustalić „złotego standardu” postępowania, jednak większość dostępnych źródeł literaturowych sugeruje wyższość suplementacji doustnej nad innymi drogami podania, z uwagi na zmniejszenie ewentualnych skutków ubocznych terapii. W randomizowanym badaniu z odślepioną fazą Kojecky i wsp. udowodnili porównywalną skuteczność stałej suplementacji witaminy D w dawce 2000 IU/dobę w okresie jesienno-zimowym względem dawki wyliczanej na podstawie masy ciała (28 IU/kg m.c.) [57].

O właściwościach immunomodulujących witaminy D świadczy jej działanie jako inhibitor TNF α komórek jed-

nojądrzastych krwi obwodowej, zwłaszcza w połączeniu z infliksimabem – inhibitorem TNF α wykorzystywanym w leczeniu biologicznym nieswoistych chorób zapalnych jelit. Udowodniono, że odpowiedź na leczenie infliksimabem u pacjentów z NChZJ i niedoborem witaminy D jest gorsza niż u pacjentów z prawidłowym poziomem witaminy D w surowicy, a pacjenci częściej rezygnują z kontynuowania terapii z powodu braku poprawy [59]. Niedobór witaminy D koreluje również ze zwiększonym poziomem hepcydyny, będącej jednym z czynników odpowiedzialnych za rozwój niedokrwistości u pacjentów z NChZJ [60].

ŻELAZO JAKO KLUCZOWY ELEMENT PRZETRWANIA MIKROBIOMU

Żelazo ma w organizmie człowieka szereg różnych funkcji. Poprzez bezpośredni wpływ na wzrost bakterii i wirusów oddziałuje na mikroflorę jelitową, jako kofaktor dla białek, tj. hemoglobiny oraz enzymów, bierze udział w mechanizmach transportu tlenu, oddychaniu mitochondrialnym, metabolizmie pośrednim i ksenobiotycznym oraz w takich procesach biologicznych jak wzrost i różnicowanie komórek [61-63].

Żelazo jest niezbędne do replikacji i przeżycia większości bakterii rezydujących w jelicie, zarówno tych komensalnych, jak i patogennych. Suplementacja żelaza ma wpływ na rodzaj bytującej mikrobioty. W badaniach u pacjentów suplementujących żelazo obserwowano wzrost liczebności szczepów *Bacteroides* i *E. coli* oraz szczepów z rodziny *Enterobacteriaceae*, a spadek liczebności *Bifidobacterium* czy *Lactobacillus* [64-66]. Żelazo może zwiększać replikację i zjadliwość także takich patogenów jelitowych jak *Shigella*, *Salmonella*, czy *Campylobacter* [67]. Sekwestracja żelaza za pośrednictwem hepcydyny wpływa na odpowiedź immunologiczną organizmu poprzez modyfikację produkcji cytokin uwalnianych przez makrofagi [68]. Mikrobiota jelitowa natomiast może wpływać znacząco na poziom wchłaniania żelaza, jak wykazano w badaniu, w którym podawanie probiotyków zwiększyło ekspresję genów regulujących żelazo w dwunastnicy i okrężnicy oraz zwiększyło liczebność *Lactobacillaceae* w okrężnicy [69-70].

Niedobór żelaza jest najczęstszą przyczyną anemii u pacjentów z NChZJ, która występuje nawet u 2/3 pacjentów [71]. Przewlekłe krwawienia z przewodu pokarmowego u pacjentów z NChZJ oraz upośledzone wchłanianie żelaza spowodowane m. in. zwiększonym ogólnoustrojowym poziomem hepcydyny w obecności trwającego stanu zapalnego są głównymi czynnikami prowadzącymi do niedokrwistości z niedoboru żelaza (ang. *iron deficiency anemia*, IDA) [72]. Wchłanianie żelaza jest obniżone u pacjentów z aktywną postacią choroby, podczas gdy w czasie remisji nie ulega ono upośledzeniu [73].

Większość pacjentów z NChZJ w przebiegu choroby, zwłaszcza w trakcie jej aktywnej fazy, wymaga suplementacji żelaza. Jednakże doustna suplementacja żelaza może prowadzić do wielu działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, tj. nudności, bólu brzucha czy biegunki. Badania z wykorzystaniem mysich modeli stanu zapalnego jelit wykazały, że doustne podawanie żelaza u myszy nasila

Tabela 2. Czynniki modulujące mikrobiom jelitowy i ich znaczenie w patogenezie NChZJ.

| | NChZJ vs zdrowe jelito | Zmiany w mikrobiomie | Zmiany obserwowane w NChZJ |
|------------|--|---|---|
| AMPs | ↓ ekspresji defensyn | Zaburzenia w mikrobiocie jelitowej (↓ ekspresji HNP) | ↓ IL-8 ↓ działania bakteriobójczego (↓ ekspresji HD-5 i 6) |
| | ↑ ekspresji LL-37 | ↑ liczebności <i>Lactobacillus</i> ↑ liczebności <i>Actinobacteria</i> | ↑ działania bakteriobójczego ↓ cytokin prozapalnych ↓ apoptozy |
| Witamina D | niedobór witaminy D | ↑ liczebności <i>Proteobacteria</i> ↓ liczebności <i>Actinobacteria</i> | ↑ poziomu hepcydyny |
| | ↓ VDR | ↓ różnorodności mikrobioty | Opóźnienie gojenia błony śluzowej ↓ ekspresji AMPs ↓ maślanu sodu ↓ połączeń ścisłych i ↑Klaudyny-2 ↑ przepuszczalności ↑ cytokin prozapalnych ↑ apoptozy |
| Żelazo | niedobór żelaza i związana z tym suplementacja | ↑ liczebności <i>Bacteroides</i> i <i>E. coli</i> ↑ liczebności <i>Enterobacteriaceae</i> ↓ liczebności <i>Bifidobacterium</i> ↓ liczebności <i>Lactobacillus</i> ↑ liczebności patogenów jelitowych (<i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i>) | ↑ cytokin prozapalnych uwalnianych przez makrofagi |

AMPs – peptydy przeciwdrobnoustrojowe; HD-5 i 6 – ludzka alfa-defensyna 5 i 6; HNP – ludzkie białko neutrofilowe; VDR – receptor dla witaminy D

proces zapalny w jelicie [74,75]. Doustne formy żelaza, podobnie jak żelazo przyswajane z diety, są słabo wchłaniane w jamie ustnej, największe wchłanianie występuje w dwunastnicy, jednak oscyluje ono na poziomie tylko ok. 15%. Większość żelaza przedostaje się dalej do jelita cienkiego i grubego, gdzie sprzyja powstawaniu reaktywnych form tlenu, zaostrzeniu choroby oraz rozwojowi patogennej mikrobioty jelitowej. Skuteczniejszą alternatywą w przywracaniu prawidłowego poziomu żelaza, ze zwiększoną biodostępnością i nie powodującą skutków ubocznych, jest dożylna terapia żelazem, która jest preferowana u pacjentów z zapaleniem jelit [76,77]. W badaniu oceniającym wpływ drogi suplementacji żelaza na mikrobiom jelitowy u pacjentów z NChZJ wykazano, że mimo braku wpływu na różnorodność gatunków mikrobioty w jelicie, podawanie żelaza doustnie zmniejszyło liczebność *F. prausnitzii* - bakterii, której spadek liczebności prowadzi do częstszych nawrotów choroby i zwiększenia przepuszczalności jelit [78] oraz bakterii probiotycznych z rodziny *Bifidobacterium*, a spowodowało wzrost liczby bakterii z grupy Proteobakterii [79,80].

PODSUMOWANIE

Rola mikrobiomu jelitowego w patogenezie NChZJ ciągle wzbudza szerokie zainteresowanie badaczy na całym świecie. Skład mikrobiomu zależny jest od wielu różnych czynników, m. in. aktywności choroby, ochronnego działania AMPs czy niedoborów mikroelementów związanych z przebiegiem NChZJ, a także zastosowanego leczenia. Wpływ omawianych w artykule czynników na różnorodność mikrobiomu oraz rozwój NChZJ podsumowano w tabeli 2. Zdefiniowanie mechanizmów odpowiedzialnych za utrzymanie prawidłowej flory bakteryjnej oraz związanej z tym prawidłowej odpowiedzi immunologicznej może przy-

czynić się do odkrycia patogenezy NChZJ oraz nowych, celowanych terapii o wysokiej skuteczności.

PIŚMIENNICTWO:

- Sobczak M, Fabisiak A, Murawska N, Wesolowska E, Wierzbicka P, Wlazlowski M, Wójcikowska M, Zatorski H, Zwolińska M, Fichna J (2014) Current overview of extrinsic and intrinsic factors in etiology and progression of inflammatory bowel diseases. *Pharmacol Rep* 66: 766–75
- The Human Microbiome Project Consortium (2012) Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 486: 207–14
- Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN (2015) Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 21: 8836–47
- Org E, Parks BW, Joo JWJ, Emert B, Schwartzman W, Kang EY, Mehrabian M, Pan C, Knight R, Gunsalus R, Drake TA, Eskin E, Lusic AJ (2015) Genetic and environmental control of host-gut microbiota interactions. *Genome Res* 25: 1558–69
- Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, Kurilshikov A, Korem T, Zeevi D, Costea PI, Godneva A, Kalka IN, Bar N, Shilo S, Lador D, Vila AV, Zmora N, Pevsner-Fischer M, Israeli D, Kosower N, Malka G, Wolf BC, Avnit-Sagi T, Lotan-Pompan M, Weinberger A, Halpern Z, Carmi S, Fu J, Wijmenga C, Zhernakova A, Elinav E, Segal E (2018) Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature* 555: 210–5
- Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veeken J, deRoos P, Liu H, Cross JR, Pfeffer K, Coffey PJ, Rudensky AY (2013) Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T cell generation. *Nature* 504: 451
- Hooper LV, MacPherson AJ (2010) Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nat Rev Immunol* 10: 159–69
- Levine A, Sigall Boneh R, Wine E (2018) Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gut* 67: 1726–38.

9. Stange EF, Schroeder BO (2019) Microbiota and mucosal defense in IBD: an update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 13: 963–76
10. Schroeder BO (2019) Fight them or feed them: how the intestinal mucus layer manages the gut microbiota. *Gastroenterol Rep* 7: 3–12
11. Guan Q (2019) A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res* 2019: 7247238
12. Juillerat P, Yilmaz B, Wiest R, Rogler G, Macpherson AJ (2018) The clinical determinants affect gut microbial profile of inflammatory bowel disease patients. *J Crohn's Colitis* 12: S014–S014
13. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, Gevers D, Devaney KL, Ward DV, Reyes JA, Shah SA, LeLeiko N, Snapper SB, Bousvaros A, Korzenik J, Sands BE, Xavier RJ, Huttenhower C (2012) Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome* 13: 1–18
14. Clooney AG, Eckenberger J, Laserna-Mendieta E, Sexton KA, Bernstein MT, Vagianos K, Sargent M, Ryan FJ, Moran C, Sheehan D, Sleator RD, Targownik LE, Bernstein CN, Shanahan F, Claesson MJ (2021) Inflammatory bowel disease Ranking microbiome variance in inflammatory bowel disease: a large longitudinal intercontinental study. *Gut* 70: 499–510
15. Sierra JM, Fusté E, Rabanal F, Vinuesa T, Viñas M (2017) An overview of antimicrobial peptides and the latest advances in their development. *Expert Opin Biol Ther* 17: 663–76
16. Kim JM (2014) Antimicrobial Proteins in Intestine and Inflammatory Bowel Diseases. *Intest Res* 12: 20
17. Swidsinski A, Weber J, Loening-Baucke V, Hale LP, Lochs H (2005) Spatial Organization and Composition of the Mucosal Flora in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Microbiol* 43: 3380
18. van Es JH, Jay P, Gregorieff A, van Gijn ME, Jonkheer S, Hatzis P, Thiele A, van den Born M, Begthel H, Brabletz T, Taketo MM, Clevers H (2005) Wnt signalling induces maturation of Paneth cells in intestinal crypts. *Nat Cell Biol* 7: 381–6.
19. Koslowski MJ, Kübler I, Chamailard M, Schaeffeler E, Reinisch W, Wang G, Beisner J, Teml A, Peyrin-Biroulet L, Winter S, Herrlinger KR, Rutgeerts P, Vermeire S, Cooney R, Fellermann K, Jewell D, Bevins CL, Schwab M, Stange EF, Wehkamp J (2009) Genetic Variants of Wnt Transcription Factor TCF-4 (TCF7L2) Putative Promoter Region Are Associated with Small Intestinal Crohn's Disease. *PLoS One* 4: e4496.
20. Ishikawa C, Tanabe H, Maemoto A, Ito T, Watari J, Kono T, Fujiya M, Ashida T, Ayabe T, Kohgo Y (2010) Precursor processing of human defensin-5 is essential to the multiple functions in vitro and in vivo. *J Innate Immun* 2: 66–76
21. Wehkamp J, Salzman NH, Porter E, Nuding S, Weichenthal M, Petras RE, Shen B, Schaeffeler E, Schwab M, Linzmeier R, Feathers RW, Chu H, Lima H Jr, Fellermann K, Ganz T, Stange EF, Bevins CL (2005) Reduced Paneth cell alpha-defensins in ileal Crohn's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 18129–34
22. Wehkamp J, Fellermann K, Herrlinger KR, Baxmann S, Schmidt K, Schwind B, Duchrow M, Wohlschläger C, Feller AC, Stange EF (2002) Human beta-defensin 2 but not beta-defensin 1 is expressed preferentially in colonic mucosa of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 14: 745–52
23. Yamaguchi N, Isomoto H, Mukae H, Ishimoto H, Ohnita K, Shikuwa S, Mizuta Y, Nakazato M, Kohno S (2009) Concentrations of α - and β -defensins in plasma of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Res* 58: 192–7
24. Fahlgrén A, Hammarström S, Danielsson Å, Hammarström ML (2004) β -Defensin-3 and -4 in intestinal epithelial cells display increased mRNA expression in ulcerative colitis. *Clin Exp Immunol* 137: 379
25. Hu Z, Murakami T, Suzuki K, Tamura H, Kuwahara-Arai K, Iba T, Nagaoka I (2014) Antimicrobial Cathelicidin Peptide LL-37 Inhibits the LPS/ATP-Induced Pyroptosis of Macrophages by Dual Mechanism. *PLoS One* 9: e85765
26. Fabisiak A, Murawska N, Fichna J (2016) LL-37: Cathelicidin-related antimicrobial peptide with pleiotropic activity. *Pharmacol Rep* 68: 802–8
27. Wehkamp J, Koslowski M, Wang G, Stange EF (2008) Barrier dysfunction due to distinct defensin deficiencies in small intestinal and colonic Crohn's disease. *Mucosal Immunol Suppl* 1: 67–74
28. Yu J, Mookherjee N, Wee K, Bowdish DM, Pistolic J, Li Y, Rehaume L, Hancock RE (2007) Host defense peptide LL-37, in synergy with inflammatory mediator IL-1 β , augments immune responses by multiple pathways. *J Immunol* 179: 7684–91
29. van der Does AM, Beekhuizen H, Ravensbergen B, Vos T, Ottenhoff TH, van Dissel JT, Drijfhout JW, Hiemstra PS, Nibbering PH (2010) LL-37 directs macrophage differentiation toward macrophages with a proinflammatory signature. *J Immunol* 185: 1442–9.
30. Kai-Larsen Y, Lüthje P, Chromek M, Peters V, Wang X, Holm A, Kadas L, Hedlund KO, Johansson J, Chapman MR, Jacobson SH, Römling U, Agerberth B, Brauner A (2010) Uropathogenic *Escherichia coli* modulates immune responses and its curli fimbriae interact with the antimicrobial peptide LL-37. *PLoS Pathog* 6: 1–16
31. Schaubert J, Rieger D, Weiler F, Wehkamp J, Eck M, Fellermann K, Scheppach W, Gallo RL, Stange EF (2006) Heterogeneous expression of human cathelicidin hCAP18/LL-37 in inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 18: 615–21
32. Kusaka S, Nishida A, Takahashi K, Bamba S, Yasui H, Kawahara M, Inatomi O, Sugimoto M, Andoh A (2018) Expression of human cathelicidin peptide LL-37 in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol* 191: 96
33. Krawiec P, Pac-Kozuchowska E (2021) Cathelicidin - A Novel Potential Marker of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Inflamm Res* 14: 163–74
34. Gubatan J, Mehigan GA, Villegas F, Mitsuhashi S, Longhi MS, Malvar G, Csizmadia E, Robson S, Moss AC (2020) Cathelicidin Mediates a Protective Role of Vitamin D in Ulcerative Colitis and Human Colonic Epithelial Cells. *Inflamm Bowel Dis* 26: 885–97
35. Tran DH, Wang J, Ha C, Ho W, Mattai SA, Oikonomopoulos A, Weiss G, Lacey P, Cheng M, Shieh C, Mussatto CC, Ho S, Hommes D, Koon HW (2017) Circulating cathelicidin levels correlate with mucosal disease activity in ulcerative colitis, risk of intestinal stricture in Crohn's disease, and clinical prognosis in inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol* 17: 63
36. Tai EK, Wu WK, Wang XJ, Wong HP, Yu L, Li ZJ, Lee CW, Wong CC, Yu J, Sung JJ, Gallo RL, Cho CH (2012) Intrarectal administration of mCRAMP-encoding plasmid reverses exacerbated colitis in *Cnlp*^{-/-} mice. *Gene Ther* 20: 187–93
37. Yoo JH, Ho S, Tran DH, Cheng M, Bakirtzi K, Kukota Y, Ichikawa R, Su B, Tran DH, Hing TC, Chang I, Shih DQ, Issacson RE, Gallo RL, Fiocchi C, Pothoulakis C, Koon HW (2015) Antifibrogenic Effects of the Antimicrobial Peptide Cathelicidin in Murine Colitis-Associated Fibrosis. *Cell Mol Gastroenterol* 1: 55
38. Pound LD, Patrick C, Eberhard CE, Mottawea W, Wang GS, Abujamel T, Vandenberg R, Stintzi A, Scott FW (2015) Cathelicidin Antimicrobial Peptide: A Novel Regulator of Islet Function, Islet Regeneration, and Selected Gut Bacteria. *Diabetes* 64: 4135–47
39. Raman M, Milestone AN, Walters JRF, Har AL, Ghosh S (2011) Vitamin D and gastrointestinal diseases: inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Therap Adv Gastroenterol* 4: 49
40. Kong J, Zhang Z, Musch MW, Ning G, Sun J, Hart J, Bissonnette M, Li YC (2008) Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 294: G208–16
41. Chen L, Eapen MS, Zosky GR (2017) Vitamin D both facilitates and attenuates the cellular response to lipopolysaccharide. *Sci Rep* 7: 45172
42. Wu S, Liao AP, Xia Y, Li YC, Li JD, Sartor RB, Sun J (2010) Vitamin D Receptor Negatively Regulates Bacterial-Stimulated NF- κ B Activity in Intestine. *Am J Pathol* 177: 686.
43. Liu W, Chen Y, Golan MA, Annunziata ML, Du J, Dougherty U, Kong J, Musch M, Huang Y, Pekow J, Zheng C, Bissonnette M, Hanauer SB, Li YC (2013) Intestinal epithelial vitamin D receptor signaling inhibits experimental colitis. *J Clin Invest* 123: 3983–96
44. Gubatan J, Chou ND, Nielsen OH, Moss AC (2019) Systematic review with meta-analysis: association of vitamin D status with clinical outco-

- mes in adult patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 50: 1146–58
45. Zhang Y, Wu S, Sun J (2013) Vitamin D, vitamin D receptor and tissue barriers. *Tissue Barriers* 1: e23118
 46. Zhao H, Zhang H, Wu H, Li H, Liu L, Guo J, Li C, Shih DQ, Zhang X (2012) Protective role of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ in the mucosal injury and epithelial barrier disruption in DSS-induced acute colitis in mice. *BMC Gastroenterol* 12: 57
 47. Luthold R V., Fernandes GR, Franco-de-Moraes AC, Folchetti LGD, Ferreira SRG (2017) Gut microbiota interactions with the immunomodulatory role of vitamin D in normal individuals. *Metabolism* 69: 76–86
 48. Garg M, Hendy P, Ding JN, Shaw S, Hold G, Hart A (2018) The Effect of Vitamin D on Intestinal Inflammation and Faecal Microbiota in Patients with Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 12: 963–72
 49. Chen D, Li Y, Sun H, Xiao M, Zhang RL, Qiu L, Tan B, Qian JM (2020) [Correlation between Vitamin D Status and Gut Microbiota in Patients with Inflammatory Bowel Disease]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 42: 740–8
 50. MacMaster MJ, Damianopoulou S, Thomson C, Talwar D, Stefanowicz F, Catchpole A, Gerasimidis K, Gaya DR (2021) A prospective analysis of micronutrient status in quiescent inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 40: 327–31
 51. Aratari A, Papi C, Galletti B, Angelucci E, Viscido A, D'Ovidio V, Ciacco A, Abdullahi M, Caprilli R (2006) Seasonal variations in onset of symptoms in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 38: 319–23
 52. Lewis JD, Aberra FN, Lichtenstein GR, Bilker WB, Brensinger C, Strom BL (2004) Seasonal Variation in Flares of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 126: 665–73
 53. Soltys K, Stuchlikova M, Hlavaty T, Gaalova B, Budis J, Gazdarica J, Krajcovicova A, Zelinkova Z, Szemes T, Kuba D, Drahovska H, Turna J, Stuchlik S (2020) Seasonal changes of circulating 25-hydroxyvitamin D correlate with the lower gut microbiome composition in inflammatory bowel disease patients. *Sci Rep* 10: 6024.
 54. Li J, Chen N, Wang D, Zhang J, Gong X (2018) Efficacy of vitamin D in treatment of inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 97: e12662
 55. Guo Y, Zhang T, Wang Y, Liu R, Chang M, Wang X (2021) Effects of oral vitamin D supplementation on inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Food Funct* 12: 7588–606
 56. Guzman-Prado Y, Samson O, Segal JP, Limdi JK, Hayee B (2020) Vitamin D Therapy in Adults With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis* 26: 1819–30
 57. Kojecy V, Matous J, Kianicka B, Dite P, Zadorova Z, Kubovy J, Hlostova M, Uher M (2020) Vitamin D levels in IBD: a randomised trial of weight-based versus fixed dose vitamin D supplementation. *Scand J Gastroenterol* 55: 671–6
 58. Schäffler H, Herlemann DPR, Klinitzke P, Berlin P, Kreikemeyer B, Jaster R, Lamprecht G (2018) Vitamin D administration leads to a shift of the intestinal bacterial composition in Crohn's disease patients, but not in healthy controls. *J Dig Dis* 19: 225–34
 59. Zator ZA, Cantu SM, Konijeti GG, Nguyen DD, Sauk J, Yajnik V, Ananthkrishnan AN (2014) Pretreatment 25-Hydroxyvitamin D Levels and Durability of Anti-Tumor Necrosis Factor- α Therapy in Inflammatory Bowel Diseases. *J Parenter Enter Nutr* 38: 385–91
 60. Syed S, Michalski ES, Tangpricha V, Chesdachai S, Kumar A, Prince J, Ziegler TR, Suchdev PS, Kugathasan S (2017) Vitamin D Status Is Associated with Hepcidin and Hemoglobin Concentrations in Children with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 23: 1650–8
 61. Nairz M, Schroll A, Sonnweber T, Weiss G (2010) The struggle for iron - a metal at the host-pathogen interface. *Cell Microbiol* 12: 1691–702
 62. Markel TA, Crisostomo PR, Wang M, Herring CM, Meldrum KK, Lillemoe KD, Meldrum DR (2007) The struggle for iron: gastrointestinal microbes modulate the host immune response during infection. *J Leukoc Biol* 81: 393–400
 63. Sheftel AD, Mason AB, Ponka P (2012) The Long History of Iron in the Universe and in Health and Disease. *Biochim Biophys Acta* 1820: 161
 64. Mevissen-Verhage EAE, Marcelis JH, Harmsen-van Amerongen WCM, de Vos NM, Berkel J, Verhoef J (1985) Effect of iron on neonatal gut flora during the first week of life. *Eur J Clin Microbiol* 4: 14–8
 65. Zimmermann MB, Chassard C, Rohner F, N'goran EK, Nindjin C, Dostal A, Utzinger J, Ghattas H, Lacroix C, Hurrell RF (2010) The effects of iron fortification on the gut microbiota in African children: a randomized controlled trial in Cote d'Ivoire. *Am J Clin Nutr* 92: 1406–15
 66. Jaeggi T, Kortman GA, Moretti D, Chassard C, Holding P, Dostal A, Boekhorst J, Timmerman HM, Swinkels DW, Tjalsma H, Njenga J, Mwangi A, Kvalsvig J, Lacroix C, Zimmermann MB (2015) Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. *Gut* 64: 731–42
 67. Kortman GAM, Boleij A, Swinkels DW, Tjalsma H (2012) Iron availability increases the pathogenic potential of *Salmonella typhimurium* and other enteric pathogens at the intestinal epithelial interface. *PLoS One* 7: e29968
 68. Pagani A, Nai A, Corna G, Bosurgi L, Rovere-Querini P, Camaschella C, Silvestri L (2011) Low hepcidin accounts for the proinflammatory status associated with iron deficiency. *Blood* 118: 736–46
 69. Yeung CK, Glahn RP, Welch RM, Miller DD (2005) Prebiotics and Iron Bioavailability – Is There a Connection? *J Food Sci* 70: R88–92
 70. Weinborn V, Valenzuela C, Olivares M, Arredondo M, Weill R, Pizarro F (2017) Prebiotics increase heme iron bioavailability and do not affect non-heme iron bioavailability in humans. *Food Funct* 8: 1994–9
 71. Stein J, Hartmann F, Dignass AU (2010) Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 7: 599–610
 72. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, Gomollon F, Iqbal T, Katsanos K, Koutroubakis I, Magro F, Savoye G, Stein J, Vavricka S; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] (2015) European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohn's Colitis* 9: 211–22
 73. Lomer MC, Cook WB, Jan-Mohamed HJ, Hutchinson C, Liu DY, Hinder RC, Powell JJ (2012) Iron requirements based upon iron absorption tests are poorly predicted by haematological indices in patients with inactive inflammatory bowel disease. *Br J Nutr* 107: 1806–11
 74. Carrier JC, Aghdassi E, Jeejeebhoy K, Allard JP (2005) Exacerbation of dextran sulfate sodium-induced colitis by dietary iron supplementation: role of NF-kappaB. *Int J Colorectal Dis* 21: 381–7
 75. Erichsen K, Milde AM, Arslan G, Helgeland L, Gudbrandsen OA, Ulvik RJ, Berge RK, Hausken T, Berstad A (2005) Low-Dose Oral Ferrous Fumarate Aggravated Intestinal Inflammation in Rats With DSS-Induced Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 11: 744–8
 76. Zhu A, Kaneshiro M, Kaunitz JD (2010) Evaluation and treatment of iron deficiency Anemia: A gastroenterological perspective. *Dig Dis Sci* 55: 548–59
 77. Kangasputna M, Haapamäki J, Färkkilä M, Arkkila P (2018) Inflammatory bowel disease and anemia: intravenous iron treatment. *Scand J Gastroenterol* 53: 430–4
 78. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, Blugeon S, Bridonneau C, Furet JP, Corthier G, Grangeat C, Vasquez N, Pochart P, Trugnan G, Thomas G, Blottière HM, Doré J, Marteau P, Seksik P, Langella P (2008) Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 16731
 79. Lee T, Clavel T, Smirnov K, Schmidt A, Lagkouvardos I, Walker A, Lucio M, Michalke B, Schmitt-Kopplin P, Fedorak R, Haller D (2016) Oral versus intravenous iron replacement therapy distinctly alters the gut microbiota and metabolome in patients with IBD. *Gut* 66: 863–71
 80. Mahalhal A, Williams JM, Johnson S, Ellaby N, Duckworth CA, Burkitt MD, Liu X, Hold GL, Campbell BJ, Pritchard DM, Probert CS (2018) Oral iron exacerbates colitis and influences the intestinal microbiome. *PLoS One* 13: e0202460

Factors responsible for the modulation of microbiota and their impact on the course of inflammation in inflammatory bowel disease – selected aspects

Natalia Fabisiak, Jakub Fichna✉

Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

✉corresponding author: jakub.fichna@umed.lodz.pl

Key words: inflammatory bowel disease, microbiota, antimicrobial peptides, LL-37, vitamin D, iron

ABSTRACT

Inflammatory bowel diseases (IBD) is a group of chronic digestive tract diseases characterized by periods of exacerbation and remission. The pathophysiology of IBD is multifactorial and includes microbiological, immunological, genetic and environmental factors. In recent years, the significant role of the intestinal microbiome in the development of these entities has been emphasized. In the article we discussed the impact of selected factors: antimicrobial peptides, vitamin D and iron on the composition of the intestinal microbiota and their role in the immune response and pathogenesis of IBD.

