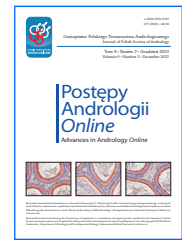




Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego  
Journal of Polish Society of Andrology

**Postępy Andrologii Online**  
Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>



# MIKROBIOTA JELITOWA, CHOROBY ZAPALNE JELIT A CHOROBY GRUCZOŁU KROKOWEGO

## INTESTINAL MICROBIOTA, INFLAMMATORY BOWEL DISEASES AND PROSTATE DISEASES

Weronika Ratajczak 

Katedra i Zakład Diagnostyki Funkcjonalnej i Medycyny Medycyny Fizykalnej,  
Wydział Nauk o Zdrowiu, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Autor do korespondencji/corresponding author: Weronika Ratajczak, Katedra i Zakład Diagnostyki Funkcjonalnej i Medycyny Medycyny Fizykalnej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, ul. Żołnierska 54, 71-210 Szczecin

tel. +48 91 480 09 48, e-mail: [weronika.ratajczak@pum.edu.pl](mailto:weronika.ratajczak@pum.edu.pl)

Otrzymano/received: 18.02.2023 r. Zaakceptowano/accepted: 22.03.2023 r.

DOI: [10.26404/PAO\\_2353-8791.2022.05](https://doi.org/10.26404/PAO_2353-8791.2022.05)



**Weronika Ratajczak** – dr n. med., mikrobiolog, absolwentka Uniwersytetu Szczecińskiego. Od 2023 r. adiunkt w Katedrze i Zakładzie Diagnostyki Funkcjonalnej i Medycyny Fizykalnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Współautorka prac naukowych i doniesień zjazdowych prezentowanych na sympozjach krajowych i międzynarodowych. Członek Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, Polskiego Towarzystwa Histochemików i Cytochemików, Polskiego Towarzystwa Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej. Wykonawca projektów naukowych. Od 2022 r. współpracuje z Międzynarodowym Instytutem Nauk o Zdrowiu (ILSI) z siedzibą w Brukseli. Laureatka Nagrody Polskiego Towarzystwa Andrologicznego im. Prof. Bokińca w 2022 r.

**Weronika Ratajczak** – PhD, microbiologist, graduate of the University of Szczecin. From 2023, assistant professor at the Department of Functional Diagnostics and Physical Medicine, Pomeranian Medical University in Szczecin. Co-author of scientific papers and congress reports presented at national and international scientific symposiums. Member of the Polish Society of Andrology, Polish Society of Histochemistry and Cytochemistry, Polish Society of Experimental and Clinical Immunology. Researcher of scientific projects. Since 2022, she has been cooperating with the International Life Sciences Institute (ILSI) in Brussels. Winner Polish Society of Andrology Award of Prof. Bokinić for young scientists in 2022.

### Streszczenie

Istnieje coraz więcej dowodów potwierdzających wzajemne oddziaływanie między mikrobiomem jelitowym, a stanem zdrowia i rozwijającymi się chorobami. Symbiotyczny związek między mikrobiomem jelitowym, a gospodarzem jest kluczowy dla zachowania zdrowia i dobrego samopoczucia. Zaburzenie równowagi symbiotycznej, nazywane również dysbiozą, może prowadzić do rozwinięcia się chorób o podłożu zapalnym. Choroby te mogą być związane bezpośrednio z jelitami – zapalne choroby jelit, choroba Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, czy zespół nieszczelnego jelita. Zakłócenie równowagi mikrobioty jelitowej powoduje m.in. rozprzestrzenianie



Access to articles is based on the License Creative Commons BY NC ND 3.0 Polska:  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.pl>

się bakterii patogennych zasiedlających jelita, rozregulowuje działanie układu immunologicznego, co prowadzi do silnej odpowiedzi zapalnej, a także zmniejszenie ilości korzystnych dla zdrowia metabolitów, m.in. krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych wytwarzanych z udziałem bakterii jelitowych. Wynikiem przewlekłej odpowiedzi zapalnej w jelitach jest rozwój chorób zapalnych nie tylko w miejscu występowania stanu zapalnego. Ostatnie badania wskazują na udział mikrobioty jelitowej w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych, metabolicznych, chorób układu krążenia, czy procesów nowotworowych. Istnieją również badania wskazujące na to, że status mikrobioty jelitowej, poszczególne gatunki bakterii oraz ich metabolity mają również udział w rozwoju chorób prostaty. Chociaż mechanizm ten nie został w pełni poznany, wydaje się, że jednym z czynników jest inicjacja stanu zapalnego w gruczole krokowym.

**Słowa kluczowe:** microbiota jelitowa, zapalenie jelita, gruczoł krokowy

## Abstract

There is growing evidence of the interaction between the host gut microbiome and health status and developing diseases. The symbiotic relationship between the gut microbiome and the host is crucial for health and well-being. Symbiotic imbalance, also called dysbiosis, will be associated with the development of inflammatory diseases. These diseases can be related directly to the gut – inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, or leaky gut syndrome. Disruption of the balance of the intestinal microbiota causes, among others, the spread of pathogenic bacteria inhabiting the intestines, dysregulates the functioning of the immune system, which leads to a strong inflammatory response. In addition, a reflection of intestinal dysbiosis is a reduction in the amount of metabolites beneficial to health, including short-chain fatty acids produced with the participation of intestinal bacteria. The result of a chronic inflammatory response in the intestines is the development of inflammatory diseases not only at the site of inflammation. Recent studies indicate the participation of the intestinal microbiota in the pathogenesis of neurodegenerative and metabolic diseases, cardiovascular diseases, and neoplastic processes. There are also studies indicating that the status of the intestinal microbiota, particular species of bacteria and their metabolites are also involved in the development of prostate diseases. Although the mechanism is not fully understood, the initiation of inflammation in the prostate appears to be one of the factors.

**Keywords:** intestinal microbiota, inflammatory bowel diseases, prostate diseases

## Skróty / Abbreviations

ATT – doustne terapie antyandrogenowe (ang. *oral androgen receptor axis-targeted therapies*); BPH – łagodny rozrost prostaty (ang. *benign prostatic hyperplasia*); CD – choroba Crohn'a (ang. *Crohn's disease*); CRPC – rak prostaty oporny na kastrację chemiczną (ang. *castration-resistant prostate cancer*); CZ – strefa centralna (ang. *central zone*); DAMP – wzorce molekularne związane z uszkodzeniami komórkowymi (ang. *damage associated molecular patterns*); GALT – tkanka limfatyczna związana z jelitami (ang. *gut-associated lymphoid tissue*); GF – sterylność, jałowy (ang. *germ free*); HAMP – sygnały powstające w wyniku zakłóceń procesów molekularnych homeostazy komórkowej (ang. *homeostasis-altering molecular processes*); HSPC – nowotwór prostaty wrażliwy na hormonoterapię (ang. *hormone-sensitive prostate cancer*); IBD – zapalna choroba jelit (ang. *inflammatory bowel disease*); IBS – zespół jelita drażliwego (ang. *irritable bowel syndrome*); JAM – łącznikowa cząsteczka adhezyjna (ang. *tight junctions*); LRG1 – bogata w leucynę 1 glikoproteina  $\alpha$ -2 (ang. *leucine rich alpha 2 – glycoprotein 1*); LPS – lipopolisacharyd (ang. *lipopolysaccharides*); MALT – tkanka limfatyczna związana z błoną śluzową (ang. *mucosa-associated lymphoid tissue*); MAMP – wzorce molekularne związane z mikroorganizmami (ang. *microorganism-associated molecular patterns*); MZ – strefa obwodowa (ang. *marginal zone*); NIH – Narodowe Instytuty Zdrowia (ang. *National Institutes of Health*); NLR – receptory NOD-podobne (ang. *NOD-like receptors*); OTU – operacyjne jednostki taksonomiczne (ang. *operational taxonomic units*); PAMP – wzorce molekularne związane z patogenami (ang. *pathogen associated molecular patterns*); PCa – rak prostaty (ang. *prostatic cancer*); PSA – antygen specyficzny dla gruczołu krokowego (ang. *prostate-specific antigen*); PRR – receptory rozpoznające wzorce (ang. *pattern recognition receptors*); SCFA – krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. *short-chain fatty acids*); TGF- $\beta$  – transformujący czynnik wzrostu  $\beta$  (ang. *transforming growth factor- $\beta$* ); TJ – połączenia ścisłe (ang. *tight junctions*); TLR – receptory Toll-podobne (ang. *Toll-like receptors*); TNF- $\alpha$  – czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (ang. *tumor necrosis factor- $\alpha$* ); TZ – strefa przejściowa (ang. *transitional zone*); UC – wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ang. *ulcerative colitis*)

## Choroby prostaty

Prostatą jest gruczolem męskiego układu moczowo-płciowego, znajdującym się poniżej pęcherza moczowego, który otacza cewkę moczową. Anatomicznie w budowie gruczołu wyróżnia się dwa płaty (prawy i lewy płat) połączone więzimą. Każdy z płatów jest podzielony na trzy strefy: środkową, przejściową i obwodową (model zaproponowany przez McNeal'a) (McNeal 1981; Holmes i wsp., 2012). Centralna (środkowa) strefa gruczołu (CZ, ang.

*central zone*) otacza przewody wytryskowe i przebiega poniżej podstawy pęcherza moczowego. Przejściowa strefa (TZ, ang. *transitional zone*) otacza bliższy odcinek cewki moczowej, natomiast obwodowa strefa (MZ, ang. *marginal zone*) stanowi jej górną, boczną oraz tylną część. U zdrowego mężczyzny strefa przejściowa składa się w 5–10% tkanki gruczołowej, strefa centralna stanowi 20–25% masy gruczołu, a część obwodowa to 70% tkanki tego gruczołu. W przypadku wystąpienia czynników inicjujących zrąb strefy przejściowej i gruczołu

cewkowe podlegają rozrostowi i są miejscem gdzie rozwija się łagodny rozrost prostaty (BPH, ang. *benign prostatic hyperplasia*), natomiast strefa obwodowa to najczęstsze miejsce rozwoju zmian o charakterze nowotworowym (Verze i wsp., 2016).

W literaturze dostępnych jest wiele prac mówiących o stanie zapalnym prostaty, jako wspólnym mianowniku dla rozwoju chorób gruczołu krokowego (Sciarra i wsp., 2007; Schenk i wsp., 2010; de Nunzio i wsp., 2011; Nickel 2015; Gandaglia i wsp., 2017; Cai i wsp., 2019; Lloyd i wsp., 2019; Wang i wsp., 2022). Wyniki badań epidemiologicznych, histopatologicznych oraz badania laboratoryjne wskazują również, że stan zapalny jest niezwykle kluczowym elementem w patogenezie i progresji BPH i raka prostaty (PCa, ang. *prostatic cancer*). Okazuje się, że przewlekły i utrzymujący się na niskim poziomie stan zapalny gruczołu jest zaangażowany w patogenezę i progresję obydwu jednostek chorobowych. Badania te wskazują też, że stan zapalny gruczołu krokowego powinien być szczególną i nową dziedziną badań podstawowych i klinicznych u pacjentów z BPH oraz PCa (de Nunzio i wsp., 2011). Przewlekły stan zapalny wynikający z narażenia na czynniki patogenne oraz środowiskowe jest przyczyną chorób nowotworowych m.in. żołądka, wątroby, czy jelita grubego. W gruczole krokowym, przewlekły stan zapalny jest inicjowany przez wiele bodźców – tych dobrze znanych (m.in. bakteryjne i wirusowe zakażenia przenoszone drogą płciową), jak i nieznane czynniki wpływające na wystąpienie zapalenia, a które mają działanie prozapalne w mikrośrodowisku gruczołu krokowego.

Stan zapalny jest diagnozowany na trzecim miejscu, zaraz po BPH i PCa, w przeciwieństwie do pozostałych chorób gruczołu, może dotyczyć mężczyzn w każdej grupie wiekowej. Obecnie stan zapalny został sklasyfikowany przez amerykańskie Narodowe Instytuty Zdrowia (NIH, ang. *National Institutes of Health*) w czterech kategoriach, w zależności od czynnika wywołującego oraz objawów klinicznych (Tabela 1) (Nickel 2003; Nickel 2011; Khan i wsp., 2017; Magri i wsp., 2019).

Zapalenie prostaty może być także wynikiem i częścią ogólnoustrojowego stanu zapalnego, spowodowanego np. otyłością i występowaniem u mężczyzn zespołu metabolicznego. Jego składowe wpływają na utrzymywanie się na niskim poziomie przewlekłego zapalenia, a tym samym są związane z obecnością ogólnoustrojowych markerów stanu zapalnego (m.in. leptyny, IL-6, czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ , ang. *tumor necrosis factor- $\alpha$* ]), co może przyczyniać się do rozwoju procesów rozrostowych i nowotworowych w prostacie (Hsing i wsp., 2007).

W ostatniej dekadzie coraz więcej badań dotyczy wpływu mikrobioty jelitowej na różne jednostki chorobowe. Jak dotąd potwierdzono jej związek z chorobami jelit, zespołem metabolicznym, otyłością, chorobami wątroby, rakiem jelita grubego, zaburzeniami ze spektrum autyzmu oraz chorobami neurodegeneracyjnymi (Gérard, 2016; Ding i wsp., 2017; Cheng i wsp., 2020; Wang

i wsp., 2020; Vuotto i wsp., 2020; Wang i wsp., 2021; Wei i wsp., 2021).

## ■ Mikrobiota jelitowa, stan eubiozy

Obecnie istnieje pogląd, że mikrobiota jelitowa odgrywa jedną z ważniejszych ról w utrzymaniu zdrowia człowieka. Szacuje się, że w przewodzie pokarmowym znajduje się  $4 \times 10^{13}$  bakterii, co obejmuje tysiące różnych gatunków oddziałujących na ludzki organizm w sposób bezpośredni, jak i pośredni (Sender i wsp., 2016). Skład mikrobioty jelitowej kształtuje się już od momentu urodzenia dziecka, a wpływają na to m.in.: sposób narodzin dziecka oraz rodzaj podawanego pokarmu (Nagpal i wsp., 2017). Mikrobiota jelitowa zdrowych noworodków zmienia się od pierwszego dnia przyścia na świat, do trzeciego roku życia dziecka. Początkowo, w składzie mikrobioty jelitowej przeważają fakultatywne bakterie anaerobowe z grupy *Enterobacteriaceae*, oraz bakterie rodzajów *Enterococcus* i *Staphylococcus*. Wraz z dorastaniem dziecka, wprowadzaniem nowych produktów spożywczych oraz w wyniku ekspozycji na czynniki środowiskowe, skład tego ekosystemu zmienia się i w wieku trzech lat, mikroflora jelitowa jest reprezentowana przez obligatoryjne anaeroby, głównie *Clostridium (C.) leptum*, *C. coccoides*, *Bifidobacterium* oraz bakterie *Bacteroides fragilis* (Nagpal i wsp., 2017).

Dzięki metodom głębokiego sekwencjonowania bakteryjnego materiału genetycznego z próbek kału ustalono, jakie bakterie, niezależnie od indywidualnych cech, przeszłych chorób, diety i czynników środowiskowych, zasiedlają jelita. Z badań dostępnych w literaturze wynika, że każda osoba ma swój stabilny bakteryjny metagenom – wspólny genom mikroorganizmów środowiska jelitowego, który dostarcza informacji na temat różnorodności mikrobiologicznej i ekologii tego konkretnego środowiska. Zróżnicowana, ale zrównoważona mikrobiota jelitowej określana jest stanem eubiozy, w którym przeważają korzystne gatunki mikrobioty należące głównie do dwóch rodzajów bakterii *Bacteroidetes* i *Firmicutes* (Maynard i wsp., 2012; Iebba i wsp., 2016). Poszczególne metagenomy (w tym głównie bakterie z bakterii z rodzaju *Bacteroidetes* i *Firmicutes*) mogą nieznacznie odbiegać od tych wspólnych dla całej populacji. Obecność tak specyficznego i stabilnego mikrobiomu zapewnia sprawne funkcjonowanie całego ekosystemu jelitowego, podlegając modyfikacjom przez całe dorosłe życie (Qin i wsp., 2010). W stanie eubiozy utrzymywana jest homeostaza immunologiczna błony śluzowej jelit i tkanki limfatycznej związanej z jelitami (GALT, ang. *gut-associated lymphoid tissue*). Dzieje się tak, ponieważ wzorce molekularne związane z mikroorganizmami (MAMP, ang. *microorganism-associated molecular patterns*) stymulują wydzielanie cytokin uczestniczących w różnicowaniu komórek dendrytycznych i makrofagów, co powoduje aktywację komórek T<sub>reg</sub>. Ich aktywność przejawia się

Tabela 1. Cztery kategorie stanu zapalnego prostaty

Kategoria stanu zapalnego	Czynnik wywołujący/ Opis kliniczny	Objawy
I	Ostre bakteryjne zapalenie prostaty	Zakażenie układowe, infekcja układu moczowego z bakteriami i pyurią
II	Przewlekłe zapalenie prostaty	Przewlekły stan zapalny gruczołu krokowego z lub bez objawów stanu zapalnego spowodowane bakteriami infekującymi układ moczowo-płciowy
III	Przewlekłe niebakteryjne zapalenie prostaty:	Przewlekły ból miednicy, bez infekcji bakteryjnej:
IIIa	a) zapalne	a) w nasieniu/wydzielinie gruczołu krokowego stwierdza się obecność leukocytów
IIIb	b) niezapalne	b) w nasieniu/wydzielinie gruczołu krokowego nie stwierdza się obecności leukocytów
IV	Bezobjawowe zapalenie prostaty (zapalenie sterylne)	Bezobjawowy stan zapalny, bez infekcji układu moczowo-płciowego

Table 1. Four categories of prostatitis.

Inflammation category	Trigger factor/ Clinical description	Symptoms
I	Acute bacterial prostatitis	Systemic infection, urinary tract infection with bacteriuria and pyuria
II	Chronic prostatitis	Chronic inflammation of the prostate with or without signs of inflammation caused by bacteria that infect the genitourinary system
III	Chronic non-bacterial prostatitis:	Chronic pelvic pain, no bacterial infection:
IIIa	a) inflammatory	a) leukocytes are found in semen/prostatic fluid
IIIb	b) non-inflammatory	b) leukocytes are not found in the semen/prostatic secretions
IV	Asymptomatic prostatitis (sterile inflammation)	Asymptomatic inflammation, no infection of the genitourinary system

w wydzielaniu IL-10, zaangażowanej w rozwój środowiska przeciwzapalnego. Dodatkowo, transformujący czynnik wzrostu  $\beta$  (TGF- $\beta$ , ang. *transforming growth factor- $\beta$* ), również wydzielany przez limfocyty T<sub>reg</sub>, stymuluje komórki plazmatyczne do wydzielania immunoglobuliny typu A. Ponadto stwierdzono, że jelitowa równowaga pomiędzy bakteriami *Bacteroidetes* i *Firmicutes* nie jest cechą zdefiniowaną dla indywidualnego mikrobiomu jelitowego. Mimo to, każdy posiada swoją osobistą równowagę pomiędzy *Bacteroidetes*, a zmienną grupą bakterii *Firmicutes* (Claesson i wsp., 2011; Lloyd-Price i wsp.,

2017). Skład mikrobioty jelitowej człowieka ma wpływ na utrzymanie zdrowia, ale bierze się również pod uwagę jego rolę w wielu stanach patologicznych (Holmes i wsp., 2012). Mikrobiota wpływa na zdrowie gospodarza poprzez składniki mikrobiologiczne, takie jak polisacharyd A (Mazmanian i wsp., 2008), metabolity bakteryjne: peptydy formylowe (Bufe i wsp., 2015), D-glicero- $\beta$ -D-manno heptoz-1,7 bosforanu (Gaudet i wsp., 2015) oraz metabolity pochodzące ze składników odżywczych wytwarzane z udziałem bakterii: witamin, aminokwasów, metabolitów będących ligandem dla receptora arylo-węglowodorowego (Jin i wsp., 2014; Natividad i wsp., 2018), poliaminy (Hesterberg i wsp., 2018) oraz krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (Gill i wsp., 2018).

## Dysbioza jelitowa

Profilowanie mikrobiomu zdrowych osób pozwoliło na uzyskanie danych charakteryzujących mikrobiotę poszczególnych narządów, w tym prawidłową mikrobiotę jelitową. Wyjaśniono, że międzyosobnicze różnice mikrobiomu ludzkiego są specyficzne, istotne funkcjonalnie i spersonalizowane. Dodatkowo zauważono, że bakterie z rodzaju *Bacteroides* dominują u osób, u których różnorodność bakterii z rodzaju *Firmicutes* jest mała (Human Microbiome Project Consortium, 2012).

Szkodliwe zaburzenie złożonego systemu mikrobiomu, brak równowagi między mikroorganizmami naturalnie kolonizującymi gospodarza oraz ich nieprawidłowe funkcjonowanie nazywa się dysbiozą. Zaburzenie to może mieć długotrwałe implikacje składowe i funkcjonalne dla mikrobioty i gospodarza oraz może być ważnym czynnikiem w patogenezie lub przewlekłości niektórych chorób (Sommer i wsp., 2017). W makroorganizmach zamieszkałych przez mikroorganizmy taka sytuacja wyzwała odpowiedź immunologiczną, wpływa na metabolizm gospodarza i może przyczynić się do rozwoju chorób o podłożu zapalnym (Lee i wsp., 2017; Miyoshi i wsp., 2017; Slingerland i wsp., 2017; Zechner 2017; Saltzman i wsp., 2018). Dysbiozę charakteryzuje się również poprzez zmniejszenie różnorodności (bogactwa) gatunków m.in. bakterii zasiedlających daną niszę w organizmie. Taka różnorodność komensalnych mikroorganizmów kształtuje się już od momentu narodzin (Nagpal i wsp., 2017), a ponadto może być modulowana w zależności od nawyków żywieniowych (Cotillard i wsp., 2013), ale również w wyniku otyłości i związanych z tym zmian metabolicznych w organizmie, czy w wyniku przyjmowania leków (Le Chatelier i wsp., 2013). Równowaga organizmów tworzących ekosystem zasiedlający jelita może jednak zostać zachwiana w wyniku przyjmowania nie tylko antybiotyków o szerokim spektrum działania, ale również leków przeciwwirusowych oraz przeciwgrzybiczych. Zmiany w składzie mikrobioty jelita ludzkiego mogą być również związane z przyjmowaniem leków niebędących antybiotykami – inhibitorów

pompy protonowej, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków przeciwpsychotycznych oraz leków przeciwcukrzycowych – metforminy (Maier i wsp., 2018). Na modulowanie mikroflory jelitowej wpływa również stosowana dieta, długotrwały stres oraz oddziaływanie niekorzystnych czynników środowiskowych m.in. bisfenoluA (Malaisé i wsp., 2017).

Obecnie można wyróżnić kilka typów dysbiozy wynikającej z udziału różnych grup mikroorganizmów i oddziaływania między nimi. Jednym z przykładów jest obecność patobiontów – symbiotycznych mikroorganizmów, które w normalnych okolicznościach nie wpływają na zdrowie gospodarza i nie wywołują reakcji zapalnej. Jednak w określonych warunkach (wywołanych przez środowisko) mogą potencjalnie powodować rozregulowany stan zapalny prowadzący do choroby (Chow i wsp., 2011). Ponadto patobionty są zdolne do ekspansji podczas epizodów stanu zapalnego i mogą zaostrzać proces chorobowy. Przykładem jest *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium nucleatum* lub enterotoksyczny szczep *Bacteroidetes fragilis* występują w zdrowym ludzkim mikrobiomie jelitowym (Maier i wsp., 2018), ale w niektórych przypadkach są uważane za czynniki patologiczne (Fukugaiti i wsp., 2015; Purcell i wsp., 2017; Tajkarimi i wsp., 2017; Komiya i wsp., 2018). Dodatkowym czynnikiem występowania dysbiozy jest utrata bakterii komensalnych m.in. w wyniku eliminacji komórek bakteryjnych, bądź hamowania ich namnażania (Korem i wsp., 2015).

W badaniach na modelu mysim dowiedziono, że dodatkowym czynnikiem wpływającym na stan mikroflory jelitowej jest jej starzenie się, co może przyczynić się do wystąpienia układowego stanu zapalnego, związanego właśnie ze starzeniem się organizmu (inflammaging) (Fransen i wsp., 2017). Przeprowadzone badania sugerują, że „stara” mikrobiota jelitowa, przeszczepiona myszom jałowym (GF, ang. *germ free*) powoduje u nich wzmożoną produkcję TNF- $\alpha$ , którego przewlekłe wydzielanie może wpływać niekorzystnie na procesy metaboliczne, insulinooporność, a także uczestniczyć w zmianach zapalnych w ścianach tętnic. Stwierdzono również, że „starzejąca się” mikrobiota jelitowa jest dużo większym źródłem prozapalnych czynników bakteryjnych m.in. bakteryjnego lipopolisachatydu (LPS, ang. *lipopolysaccharides*), uwalnianych do krwiobiegu, niż mikrobiota młodych zwierząt. Stwierdzono również, że wraz z wiekiem bakterie z rodziny *Firmicutes* przeważają nad *Bacteroidetes* (Kim i wsp., 2016; Fransen i wsp., 2017).

Badanie populacyjne na ludziach (Claesson i wsp., 2011) wykazało, że typ mikroflory jelitowej dominującej u osób starzejących się to *Bacteroidetes*. U osób młodszych bardziej powszechnie występują bakterie z rodzaju *Firmicutes*, które mogą się różnić u poszczególnych osób. Inne badanie dostarczyło dowodów na indywidualne różnice w mikrobiocie jelitowej między starzejącymi się dorosłymi, w zależności od ich stanu zdrowia. Skład mikroflory jelitowej osób otrzymujących długoterminową opiekę stacjonarną koreluje z podwyższonym

poziomem markerów stanu zapalnego (IL-6, IL-8, białka C-reaktywnego i TNF- $\alpha$ ) oraz stanem odżywienia (Claesson i wsp., 2012). Analiza próbek kału przeprowadzona w tym badaniu ujawniła różnice w stężeniach krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA, ang. *short-chain fatty acids*). Na podstawie sekwencjonowania metagenomowego oceniono częstotliwość występowania genów drobnoustrojów odpowiedzialnych za wytwarzanie SCFA. Dowiedziono, że u pacjentów długo hospitalizowanych znacznie rzadziej występują geny kodujące enzymy zaangażowane w produkcję maślanu i octanu niż u osób niehospitalizowanych. Dane te pokazują, że SCFA należą do ważnych metabolitów i znacząco wpływają na stan zdrowia (Claesson i wsp., 2012). Dodatkowo w badaniu przeprowadzonym przez Kato i wsp. (2017), stwierdzono, że zmiany w składzie populacji *Bifidobacterium* zasiedlającej jelita człowieka są związane z wiekiem i różnią się między etapami życia. Wraz ze starzeniem następuje spadek *Bifidobacterium breve* i wzrost *Bifidobacterium dentium* (Kato i wsp., 2017). Ostatnie badania wskazują również na udział mikroflory jelitowej człowieka w starzeniu biologicznym. Proces starzenia się człowieka charakteryzuje się postępującym zmniejszeniem funkcji narządów i spadkiem aktywności fizycznej (Maffei i wsp., 2017). Klinicznie proces starzenia związany jest z wieloma objawami, w tym: utratą masy ciała, sarkopenią, pogorszeniem funkcji poznawczych i niskim poziomem aktywności – razem objawy te wskazują na występowanie zespołu osłabienia, który jest związany z wiekiem „biologicznym”, a nie „chronologicznym”. Badanie próbek kału wykazało, że bogactwo populacji drobnoustrojów koreluje z kruchością (słabością) osób starszych (Maffei i wsp., 2017).

Do tej pory nie zostało jednoznacznie potwierdzone, czy dysbioza jelitowa jest wynikiem czy przyczyną licznych chorób immunologicznych (Penders i wsp., 2007; Ni i wsp., 2017; Nishida i wsp., 2018) oraz zaburzeń metabolicznych (Org i wsp., 2017). Zaburzenia składu i funkcjonowania mikroflory jelitowej towarzyszą wielu chorobom zapalnym, np. zespołowi jelita drażliwego (IBS, ang. *irritable bowel syndrome*), zapalnej chorobie jelit (IBD, ang. *inflammatory bowel disease*), w tym, przy chorobie Crohna (CD, ang. *Crohn's disease*), miażdżycy, atopowemu zapaleniu skóry, łuszczycy, astmie, stwardnieniu rozsianemu i toczeniowi rumieniowatemu układowemu (Slingerland i wsp., 2017). Badanie populacyjne na ludziach (u mężczyzn w wieku 45–70 lat) (Org i wsp., 2017) wykazało związek między mikroflorą jelitową a poziomem metabolitów w surowicy (kwasów tłuszczowych, aminokwasów, lipidów i glukozy), co może być związane z zaburzeniami metabolicznymi w stanie przedcukrzycowym, rozwoju otyłości, insulinooporności i chorobach sercowo-naczyniowych u osób starszych.

Ponadto wskazano również, że metabolity bakteryjne – SCFA mogą odgrywać ważną rolę w procesie starzenia. Według Riaz Rajoka i wsp. (2018) istnieje związek między mikroflorą jelitową a chorobami związanymi

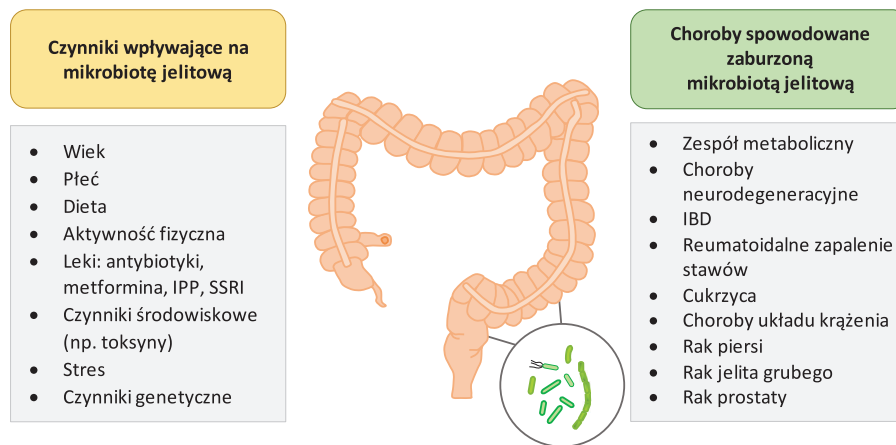
ze starzeniem się. Ponadto zmiana składu mikroflory jelitowej wpływa na wytwarzanie SCFA (głównie maślanu), które mają właściwości przeciwzapalne, a obniżenie ich poziomu może zwiększać stan zapalny u osób starszych (Riaz Rajoka i wsp., 2018).

Oprócz wzorców molekularnych związanych z mikroorganizmami (MAMP, ang. *microorganism-associated molecular patterns*), które są wyrażane przez składniki rezydentnej mikroflory, a także patogeny rozpoznawane przez receptory rozpoznające wzorce (PRR, ang. *pattern recognition receptors*), na mikroflorę jelitową gospodarza i układ odpornościowy wpływają również metabolity drobnoustrojów. W procesie beztlenowej fermentacji węglowodanów z żywności – SCFA, które modulują mechanizmy odpornościowe i zapewniają odporność określoną przez integralność bariery jelitowej. Ta wyspecjalizowana bariera złożona ze ściśle do siebie przylegających komórek nabłonka pokrytych warstwą śluzu i błaszki właściwej błony śluzowej (łac. *lamina propria*) – zasiedlona przez komórki uczestniczące w wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej (limfocyty T i B, makrofagi oraz komórki dendrytyczne stanowiące

tkankę limfatyczną związaną z błoną śluzową [MALT, ang. *mucosa-associated lymphoid tissue*]) – aktywnie uczestniczy w reakcjach homeostatycznych na mikroorganizmy oraz fermentacji składników egzogennych – takich jak błonnik pokarmowy, nie powodując przy tym stanów zapalnych. Jeśli jednak bariera ta zostanie zaburzona, mechanizmy wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej indukują mechanizmy odpornościowe wobec mikroorganizmów i naprawę uszkodzonej tkanki jelit (Maynard i wsp., 2012).

## Choroby zapalne jelit

Wraz z coraz większą liczbą badań nad mikrobiotą jelitową, pojawia się coraz więcej dowodów, na to, że mikrobiota jelitowa wpływa na stan zdrowia pacjentów oraz jest czynnikiem wpływającym na rozwój chorób (Rycina 1). Dla zdrowia pacjenta bardzo ważne jest oddziaływanie symbiotycznego mikrobiomu jelitowego na układ immunologiczny stanowiący o homeostazie jelit. Dlatego nie jest zaskakujące, że zaburzenia mikrobioty jelitowej



Ryc. 1. Czynniki wpływające na mikrobiotę jelitową i jej oddziaływanie na organizm gospodarza. IBD – zapalna choroba jelit; IPP – inhibitory pompy protonowej; SSRI – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny

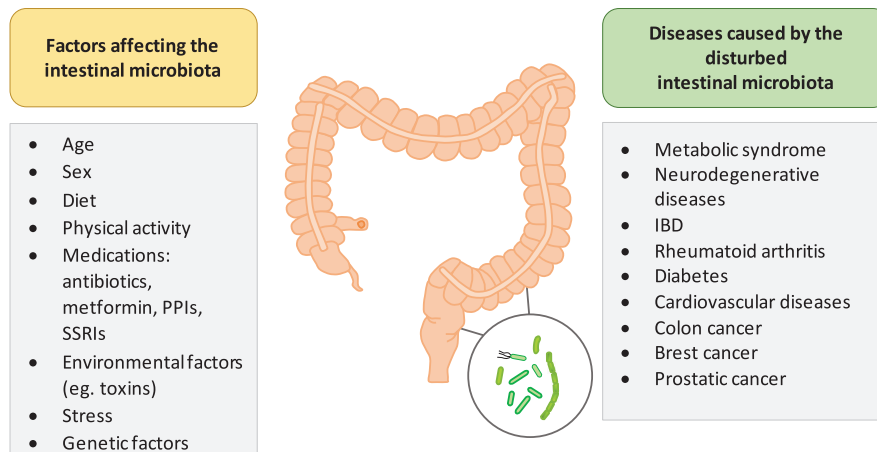
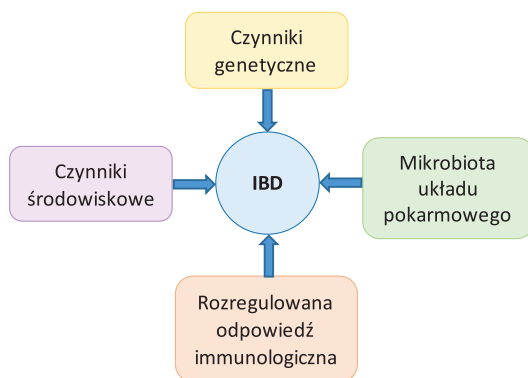


Fig. 1. Factors affecting the intestinal microbiota and its impact on the host organism. IBD – inflammatory bowel disease; IPP – proton-pump inhibitors; SSRI – selective serotonin reuptake inhibitor

są jedną z przyczyn IBD, które na podstawie obrazu klinicznego, badań obrazowych oraz histopatologicznych dzieli się na: CD oraz wrzodziejące zapalenia jelita grubego (UC, ang. *ulcerative colitis*) (Pisani i wsp., 2022). Dokładny mechanizm etiologii IBD nie jest znany, wiadomo jednak, że choroba jest wynikiem interakcji wielu czynników, m.in. genetycznych, środowiskowych, czy socjo-ekonomicznych (Alshehri i wsp., 2021).

Ponadto, stan dysbiozy jelitowej przyspiesza proces postępowania chorób jelit. Rezultatem zaburzenie równowagi bakterii komensalnych i patogennych jest nadprodukcja czynników prozapalnych zaostrzających stan zapalny jelit. Wynikiem stanu zapalnego jest brak integralności bariery jelitowej związanej z osłabieniem funkcji ścisłych połączeń (TJ, ang. *tight junctions*), zmniejszoną ekspresją okludyny, kładyny i cząstek adhezyjnych (JAM, ang. *tight junctions*) oraz niedoborem komórek kubkowych produkujących śluz. Kolejnym rezultatem nieszczelności nabłonka jelit jest przenikanie i rozpoznawanie antygenów w świetle jelita prowadzące do ciągłej aktywacji immunologicznej. Głównym, efektorowym czynnikiem w przebiegu IBD jest TNF- $\alpha$ , który oddziałuje na transkrypcję białek TJ oraz indukuje apoptozę enterocytów, co dodatkowo wpływa na zwiększenie przepuszczalności ściany jelita (Michielan i wsp., 2015). Bardzo ważnym czynnikiem jest również znaczący spadek ilości bakterii *Faecalibacterium prausnitzii* (Firmicutes) kolonizującej jelita zdrowych osób (Alshehri i wsp., 2021) (Rycina 2).



Ryc. 2. Czynniki wpływające na wystąpienie zapalnych chorób jelit (IBD)

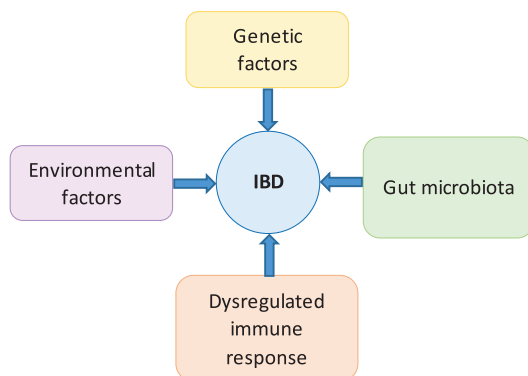


Fig. 2. Factors affecting the occurrence of inflammatory bowel diseases (IBD)

Przewlekłe stany zapalne są powszechnie znanym czynnikiem towarzyszącym rozwojowi nowotworów. Dane dostępne w literaturze wskazują, że IBD wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nowotworów jelit, takich jak rak jelita grubego, czy gruczolakorak jelita cienkiego. Ponadto, wykazano związek IBD z występowaniem nowotworów pozajelitowych, m.in. chłoniaka, czerniaka i raka dróg żółciowych (Pedersen i wsp., 2010; Kappelman i wsp., 2014).

## Choroby jelit i mikrobiota jelitowa, a stan zapalny gruczołu krokowego

Związek przewlekłego stanu zapalnego i zespołu objawów ze strony miednicy mniejszej z dolegliwościami związanymi z jelitami był już opisywany w literaturze. Z obserwacji Magri i wsp. (2019) wynika, że na 232 pacjentów ze zdiagnozowanym stanem zapalnym, 146 (63,2%) z nich deklaruje dolegliwości i zaburzenia związane z układem trawiennym (ból brzucha, zaparcia, wzdęcia, biegunki) i wcześniejsze infekcje układu moczowego.

W badaniach epidemiologicznych powiązано wzrost zaburzeń związanych ze stanem zapalnym, a odżywieniem według „diety zachodniej”, w której przeważa spożywanie czerwonego mięsa, węglowodanów prostych, tłuszczu, rafinowanych zbóż oraz niedostateczne spożywanie warzyw, owoców i ryb. Uszkodzenia spowodowane dietą wynikają z braku zdolności zaadaptowania się ludzkiego genomu, do szybkich zmian w otoczeniu, zwłaszcza diety (Magri i wsp., 2019). Stosowana dieta znacząco wpływa na stan zapalny w organizmie, zarówno w na komórki organizmu, jaki i na skład mikrobioty jelitowej. Komórki jelit, głównie enterocyty i komórki immunokompetentne, są zaangażowane w system rozpoznawania składników żywności. Komórki jelit wykazują ekspresję receptorów PRR, wśród których wyróżnia się receptory Toll-podobne (TLR, ang. *Toll-like receptors*), receptory NOD-podobne (NLR, ang. *NOD-like receptors*) oraz bogatą w leucynę 1 glikoproteina  $\alpha$ -2 (LRG1, ang. *leucine rich alpha 2 – glycoprotein 1*). Receptory te rozpoznają zarówno wzorce molekularne związane z patogenami (PAMP, ang. *pathogen associated molecular patterns*), wzorce molekularne związane z uszkodzeniami komórkowymi (DAMP, ang. *damage associated molecular patterns*) oraz sygnały powstające w wyniku zakłóceń procesów molekularnych homeostazy komórkowej (HAMP, ang. *homeostasis-altering molecular processes*). Stan zapalny bez obecności organizmów patogennych może wystąpić w każdej tkance, jako odpowiedź na wewnętrzną stymulację związaną z zaburzeniem równowagi komórkowej – stan taki nazywany jest „sterylnym zapaleniem” (ang. *sterile inflammation*). W odniesieniu do składników odżywczych, niektóre z nich mogą spowodować stres komórkowych i prowadzić do uszkodzeń komórek. Wynikiem tego będzie zwiększone uwalnianie czynników DAMP, z komórek

i pobudzanie receptorów komórkowych (TLR, NLR), co będzie wiązało się z odpowiedzią immunologiczną niezależną od obecności patogenów.

Okazuje się, że w patogenezę ostrego i przewlekłego zapalenia gruczołu krokowego może być również zaangażowany ogólnoustrojowy stan zapalny o niskim stopniu nasilenia, który nie musi wynikać bezpośrednio z obecności patogenów bakteryjnych. Jako kolejny czynnik przyczyniający się do wystąpienia stanu zapalnego prostaty wskazuje się również zwiększona przepuszczalność jelit, obecność bakteryjnych patobiontów jelitowych oraz ich migracja przez ścianę jelit. Ponadto, powtarzane terapie antybiotykami, które często towarzyszą klinicznemu procesowi infekcji układu moczowo-płciowego i gruczołu krokowego, stanowią czynnik, który wielokrotnie nasila dysbiozę związaną z tymi chorobami. Dlatego bardzo ważne jest podkreślenie znaczenia terapii bakteriami probiotycznymi w przywracaniu eubiozy i zatrzymaniu błędnego koła infekcji dysbiozy jelitowej i układu moczowo-płciowego (Magri i wsp., 2019). Postawiono także hipotezę, że stany zapalne jelit m.in. w przebiegu IBD i związane z tym zaburzenia funkcjonowania nabłonka jelitowego i jego bariery, również są czynnikiem wpływającym na wystąpienie stanu zapalnego gruczołu krokowego, co w konsekwencji może prowadzić do raka prostaty lub łagodnego rozrostu gruczołu (Sfanos i Joshu 2019).

Związek IBD z ryzykiem wystąpienia PCa po raz pierwszy wykazał Burns i wsp. (2019). W jednośrodkowym badaniu retrospektywnym przanalizowano historię chorób pacjentów z rakiem prostaty bez IBD (n = 9 306) oraz ze zdiagnozowanym IBD (n = 1 033) a, ponadto przeprowadzono analizę pomiarów stężenia antygenu specyficznego dla gruczołu krokowego (PSA, ang. *prostate-specific antigen*). Wnioskiem płynącym z badań jest to, że mężczyźni z nieswoistym zapaleniem jelit mają od czterech do pięciu razy większe ryzyko rozpoznania raka prostaty. Jest to pierwsze badanie, które pokazuje, że ci mężczyźni mają wyższe niż przeciętne wartości PSA i znacznie wyższe ryzyko wystąpienia raka prostaty. Ponadto, w grupie pacjentów z IBD przeważała częstość występowania przypadków PCa o znaczeniu klinicznym (na 100 tys. osobolat, w grupie z IBD – 462 przypadki, w grupie bez IBD – 115 przypadków) (Burns i wsp., 2019).

W metaanalizie przeprowadzonej na podstawie dzieięciu badań również wskazano, że występujące u mężczyzn IBD znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia raka prostaty (Ge i wsp., 2019). Wraz z zastosowaniem kryterium podziału zapalnych chorób jelit na UC i CD, analiza ta wykazała, że tylko pacjenci z UC są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia PCa, takiej zależności nie zaobserwowano u mężczyzn z CD (Ge i wsp., 2019).

Co więcej, choroby zapalne jelit w znaczący sposób wpływają na przebieg leczenia operacyjnego u mężczyzn z rakiem prostaty, co wykazano w badaniu populacyjnych z udziałem 262 189 mężczyzn, wśród których 1,3% (3 408 mężczyzn) stanowili pacjenci ze zdiagnozowanym

IBD. Stwierdzono, że u mężczyzn poddanych radykalnej prostatektomii, u pacjentów z IBD, w przeciwieństwie do mężczyzn bez chorób jelit, notowano wysoki odsetek powikłań pooperacyjnych. Pacjenci z IBD mieli istotnie więcej powikłań hematologicznych, powikłań związanych z przewodem pokarmowym, płucami, nerkami oraz żylną chorobą zakrzepowo-zatorową. U pacjentów z IBD zanotowano również istotnie wyższy odsetek zakażeń pooperacyjnych, co jest związane z występującą u nich immunosupresją wynikającą z przyjmowania kortykosteroidów, jak również leczenia przeciwnowotworowego (Goldberg i wsp., 2021).

Przyczyną oddziaływania IBD na rozwój chorób prostaty jest przewlekły stan zapalny towarzyszący chorobom jelit. Chroniczne zapalenie jest czynnikiem ryzyka wielu chorób i (Meyers i wsp., 2020) wiąże się z rozwojem nowotworów. W wielu badaniach potwierdzono związek chorób zapalnych jelit z rakiem jelita grubego. Długo trwający stan zapalny sprzyja rozwojowi procesu nowotworowego w gruczole krokowym m.in. w wyniku indukcji uszkodzeń DNA oraz przez zaburzenia epigenetyczne sprzyjające kancerogenezie. Obserwacje kliniczne również potwierdzają, że u pacjentów chorujących na IBD przez czas dłuższy niż 20 lat, czyli narażonych na długotrwały stan zapalny, rozwija się nowotwór prostaty (Meyers i wsp., 2020). W prospektywnym badaniu przeprowadzonym przez Meyers i wsp. (2020), w którym wzięło udział 218 084 mężczyzn z Wielkiej Brytanii podobnie jak w innych badaniach, wykazano, że u mężczyzn z IBD, w szczególności z UC znacząco wzrasta ryzyko rozwoju PCa. Z kolei w badaniach kohortowych wśród populacji azjatyckiej, nie wykazano związku pomiędzy występowaniem IBD, a wzrostem ryzyka zachorowania na raka prostaty (Na i wsp., 2022).

Gruczoł krokowy nie jest bezpośrednio połączony z układem pokarmowym (choć tylna część gruczołu jest położona przy odbytnicy i do niej przylega) i dokładny mechanizm oddziaływania pomiędzy jelitami i mikrobiotą zasiedlającą tę niszę nie został jeszcze w pełni wytłumaczony. Mimo to w literaturze dostępne są badania potwierdzające wpływ chorób jelit oraz stanu i funkcjonowania mikrobioty jelitowej na rozwój procesu chorobowego w prostatie.

W badaniach pilotażowych przeprowadzonych przez Golombos i wsp. (2018), w grupie 20 mężczyzn (8 z BPH i 12 z PCa) potwierdzono, że wśród mikrobioty jelitowej u mężczyźni z PCa dominuje *Bacteroides massiliensis*, która przeważa również u pacjentów z rakiem jelita grubego. Natomiast w grupie mężczyzn z BPH zaobserwowano większą względną liczebność *Faecalibacterium prausnitzii* i *Eubacterium rectale* mających właściwości przeciwzapalne, co wiąże się z wytwarzaniem SCFA, czy stymulowaniu wytwarzania cytokin przeciwzapalnych.

W badaniach bioróżnorodności bakterii jelitowych przeprowadzonych przez Liss i wsp. (2018), wykazano związek między składem mikrobioty jelitowej, a potwierdzono diagnozą raka prostaty. Stwierdzono,



że u mężczyzn z PCa występuje znacznie więcej bakterii z rodzaju *Streptococcus* i *Bacteroides*. Ponadto zauważono, że w tej grupie mężczyzn dochodzi do zaburzeń: wytwarzania kwasu foliowego, innych witamin z grupy B oraz metabolizmu argininy, co sugeruje że zmieniona mikrobiota jelitowa i zmiany w jej funkcjonowaniu, są czynnikiem sprzyjającym rozwojowi PCa.

W badaniach przeprowadzonych przez *Sfanos i wsp.* (2018) przeprowadzono profilowanie mikrobioty w wymazach rektalnych u mężczyzn w różnym stadium raka prostaty. Zauważono, że *Ruminococcaceae* i *Akkermansia muciniphila* występują znacznie częściej u mężczyzn przyjmujących doustne terapie antyandrogenowe (ATT, ang. *oral androgen receptor axis-targeted therapies*), takie jak octan abirateronu i enzulamid. Wyniki tych badań sugerują, że doustna terapia hormonalna może zmieniać mikrobiotę jelitową oraz oddziaływać na odpowiedź kliniczną na ATT lub też modulować działanie przeciwnowotworowe np. immunoterapii (*Sfanos i wsp.*, 2018). Z kolei w swoich badaniach *Liu i wsp.* (2020) wykazali, że istnieją znaczące różnice w składzie mikrobioty jelitowej między pacjentami wrażliwymi na hormonoterapię raka prostaty (HSPC, ang. *hormone-sensitive prostate cancer*), a pacjentami ze zdiagnozowanym opornym na leczenie PCa (CRPC, ang. *castration-resistant prostate cancer*).

W badaniu przeprowadzonym wśród 152 mężczyzn w japońskiej populacji (96 zdiagnozowanych z rakiem

stercza, 56 bez diagnozy PCa) przeprowadzono sekwencjonowanie 16S rRNA w celu identyfikacji mikrobioty jelitowej. Wyniki badań wskazują, że u mężczyzn z wysokim ryzykiem PCa (od 2 stopnia zaawansowania PCa w skali Gleasona) znacząco wzrosła względna obfitość bakterii z rodziny *Rikenellaceae* oraz gatunków *Alistipes* i *Lachnospira*, jak również innych gatunków bakterii produkujących SCFA (*Subdoligranulum*, *Lachnobacterium*, *Christensenellaceae*, *Eggerthella*). Ponadto, w tej grupie pacjentów, na podstawie odczytów operacyjnych jednostek taksonomicznych (OTU, ang. *operational taxonomic units*) zdefiniowano 18 rodzajów bakterii mających silną korelację (*Roseomonas*, *Syntrophococcus*, *Kyotococcus*, *p-75-a5*, *Aeromonas*, *Raoultella*, *Eggerthella*, *Lachnospira*, *Phascolarctobacterium*) lub jej brak, z występowaniem PCa wysokiego ryzyka (*Prionospira*, *Sebaldella*, *Kocuria*, *Moryella*, *Anaerofilium*, *Atopobium*, *Peptostreptococcus*, *Blautia*, *Acidaminococcus*), co z punktu diagnostycznego okazuje się być bardziej dokładne, niż oznaczenie PSA (pole pod krzywą ROC [AUC]: 0,85 vs. 0,74) (*Matsushita i wsp.*, 2021) (tabela 2).

Podobne badania przeprowadzono w grupie 66 mężczyzn ze stwierdzonym powiększeniem objętość gruczołu krokowego  $\geq 30$  mL. U pacjentów z BPH stwierdzono większą proporcję *Firmicutes* i *Actinobacteria*, natomiast w grupie kontrolnej większą proporcję *Bacteroidetes*. Stwierdzono również, że stosunek *Firmicutes/Bacteroidetes* (*F/B ratio*) był znacząco wyższy u pacjentów z powiększoną prostatą ( $2,21 \pm 0,39$  vs.  $1,61 \pm 0,40$ ,  $p = 0,015$ ) (*Takezawa i wsp.*, 2021).

Tabela 2. Taksony bakteryjne zidentyfikowane w korelacji z rozwojem raka prostaty (PCa) wysokiego ryzyka. Na podstawie *Matsushita i wsp.* (2021)

Bakterie mające dodatnią korelację z rozwojem PCa	Bakterie mające ujemną korelację z rozwojem PCa
<i>Roseomonas</i>	<i>Prionospira</i>
<i>Syntrophococcus</i>	<i>Sebaldella</i>
<i>Kyotococcus</i>	<i>Kocuria</i>
<i>p-75-a5</i>	<i>Moryella</i>
<i>Aeromonas</i>	<i>Anaerofilium</i>
<i>Raoultella</i>	<i>Atopobium</i>
<i>Eggerthella</i>	<i>Peptostreptococcus</i>
<i>Lachnospira</i>	<i>Blautia</i>
<i>Phascolarctobacterium</i>	<i>Acidaminococcus</i>

Table 2. Bacterial taxa identified in correlation with the development of high-risk prostatic cancer (PCa). Based on *Matsushita i wsp.* (2021)

Bacterial taxa with positive correlation with the development of PCa	Bacterial taxa with negative correlation with the development of PCa
<i>Roseomonas</i>	<i>Prionospira</i>
<i>Syntrophococcus</i>	<i>Sebaldella</i>
<i>Kyotococcus</i>	<i>Kocuria</i>
<i>p-75-a5</i>	<i>Moryella</i>
<i>Aeromonas</i>	<i>Anaerofilium</i>
<i>Raoultella</i>	<i>Atopobium</i>
<i>Eggerthella</i>	<i>Peptostreptococcus</i>
<i>Lachnospira</i>	<i>Blautia</i>
<i>Phascolarctobacterium</i>	<i>Acidaminococcus</i>

## Finansowanie

Badania finansowane przez Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie (nr badań: WNoZ-322-03/S/16/2020).

## Podsumowanie

Choroby prostaty mają złożoną etiopatologię, komponentami wpływającymi na rozwój choroby mogą być czynniki genetyczne, dietetyczne, infekcje, zakłócenie równowagi hormonalnej, czy ekspozycja na toksyny. Wyniki badań z ostatnich lat wskazują również na istnienie osi „jelito–prostate” (ang. *gut–prostate axis*), gdzie specyficzne bakterie oraz ich metabolity, m.in. SCFA, biorą udział w mechanizmach związanych z występowaniem i rozwojem zarówno PCa, jak i BPH. Ponadto, specyficzna mikrobiota jelitowa oddziałuje również na odpowiedź organizmu na terapię stosowaną przy raku prostaty, co okazuje się być ważne podczas planowania leczenia. Badania, gdzie analizowany jest związek chorób jelit oraz mikrobioty jelitowej, stanowią nowy kierunek w poznaniu mechanizmów oraz czynników etiologicznych chorób gruczołu krokowego.

## ■ Piśmiennictwo

- Alshehri D., Saadah O., Mosli M., Edris S., Alhindi R., Bahieldin A.: Dysbiosis of gut microbiota in inflammatory bowel disease: Current therapies and potential for microbiota-modulating therapeutic approaches. *Bosn J Basic Med Sci.* 2021, 21, 270–283. doi: 10.17305/bjbm.2020.5016. PMID: 33052081
- Bufe B., Schumann T., Kappil R., Bogeski I., Kummerow C., Podgórska M. *i wsp.*: Recognition of bacterial signal peptides by mammalian formyl peptide receptors: a new mechanism for sensing pathogens. *J Biol Chem.* 2015, 290, 7369–7387. doi: 10.1074/jbc.M114.626747. PMID: 25605714
- Burns J. A., Weiner A. B., Catalona W. J., Li E. v., Schaeffer E. M., Hanauer S. B., Strong S. *i wsp.*: (2019). Inflammatory bowel disease and the risk of prostate cancer. *Eur Urol.* 2019, 75, 846–852. doi: 10.1016/j.eururo.2018.11.039. PMID: 30528221
- Cai T., Santi R., Tamanini I., Galli I. C., Perletti G., Bjerklund Johansen T. E. *i wsp.*: Current knowledge of the potential links between inflammation and prostate cancer. *Int J Mol Sci.* 2019, 20, 3833. doi: 10.3390/ijms20153833. PMID: 31390729
- Cheng Y., Ling Z., Li L.: The intestinal microbiota and colorectal cancer. *Front Immunol.* 2020, 11, 615056. doi: 10.3389/FIMMU.2020.615056. PMID: 33329610
- Chow J., Tang H., Mazmanian S. K.: Pathobionts of the gastrointestinal microbiota and inflammatory disease. *Curr Opin Immunol.* 2011, 23, 473–480. doi: 10.1016/J.COI.2011.07.010. PMID: 21856139
- Claesson M. J., Cusack S., O'Sullivan O., Greene-Diniz R., de Weerd H., Flannery E. *i wsp.*: Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011, 108 Suppl 1, 4586–4591. doi: 10.1073/pnas.1000097107. PMID: 20571116
- Claesson M. J., Jeffery I. B., Conde S., Power S. E., O'Connor E. M., Cusack S. *i wsp.*: Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature.* 2012, 488, 178–184. doi: 10.1038/nature11319. PMID: 22797518
- Cotillard A., Kennedy S. P., Kong L. C., Prifti E., Pons N., Le Chatelier E. *i wsp.*: Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature.* 2013, 500, 585–588. doi: 10.1038/nature12480. PMID: 23985875
- de Nunzio C., Kramer G., Marberger M., Montironi R., Nelson W., Schröder F. *i wsp.*: The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation. *Eur Urol.* 2011, 60, 106–117. doi: 10.1016/j.eururo.2011.03.055. PMID: 21497433
- Ding H. T., Taur Y., Walkup J. T.: Gut microbiota and autism: key concepts and findings. *J Autism Dev Disord.* 2017, 47, 480–489. doi: 10.1007/S10803-016-2960-9. PMID: 27882443
- Fransen F., van Beek A. A., Borghuis T., Aidy S. El, Hugenholtz F., van der Gaast – de Jongh C., *i wsp.*: Aged gut microbiota contributes to systemical inflammation after transfer to germ-free mice. *Front Immunol.* 2017, 8:1385. doi: 10.3389/fimmu.2017.01385. PMID: 29163474
- Fukugaiti M. H., Ignacio A., Fernandes M. R., Ribeiro Júnior U., Nakano V., Avila-Campos M. J. *i wsp.*: High occurrence of Fusobacterium nucleatum and Clostridium difficile in the intestinal microbiota of colorectal carcinoma patients. *Braz J Microbiol.* 2015, 46, 1135–1140. doi: 10.1590/S1517-838246420140665. PMID: 26691472
- Gandaglia G., Zaffuto E., Fossati N., Cucchiara V., Mirone V., Montorsi F. *i wsp.*: The role of prostatic inflammation in the development and progression of benign and malignant diseases. *Curr Opin Urol.* 2017, 27, 99–106. doi: 10.1097/MOU.0000000000000369. PMID: 27906778
- Gaudet R. G., Sintsova A., Buckwalter C. M., Leung N., Cochrane A., Li J. *i wsp.*: Cytosolic detection of the bacterial metabolite HBP activates TIFA-dependent innate immunity. *Science.* 2015, 348, 1251–1255. doi: 10.1126/science.aaa4921. PMID: 26068852
- Ge Y., Shi Q., Yao W., Cheng Y., Ma G.: The association between inflammatory bowel disease and prostate cancer risk: a meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019, 23, 53–58. doi: 10.1038/s41391-019-0177-7. PMID: 31591455
- Gérard P.: Gut microbiota and obesity. *Cell Mol Life Sci.* 2016, 73, 147–162. doi: 10.1007/S00018-015-2061-5. PMID: 26459447
- Gill P. A., van Zelm M. C., Muir J. G., Gibson P. R.: Review article: short chain fatty acids as potential therapeutic agents in human gastrointestinal and inflammatory disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018, 48, 15–34. doi: 10.1111/apt.14689. PMID: 29722430
- Goldberg I. P., Chang S. L., Kundu S. D., Chung B. I., Singer E. A.: Impact of inflammatory bowel disease on radical prostatectomy outcomes and costs of care. *Prostate Int.* 2021, 9, 66–71. doi: 10.1016/J.PRNIL.2020.08.001. PMID: 34386447
- Golombos D. M., Ayangbesan A., O'Malley P., Lewicki P., Barlow L., Barbieri C. E. *i wsp.*: The role of gut microbiome in the pathogenesis of prostate cancer: a prospective, pilot study. *Urology.* 2018, 111, 122–128. doi: 10.1016/j.urology.2017.08.039. PMID: 28888753
- Hesterberg R. S., Cleveland J. L., Epling-Burnette P. K.: Role of polyamines in immune cell functions. *Med Sci (Basel).* 2018, 6, 1–19. doi: 10.3390/medsci6010022. PMID: 29517999
- Holmes E., Li J. V., Marchesi J. R., Nicholson J. K.: Gut microbiota composition and activity in relation to host metabolic phenotype and disease risk. *Cell Metab.* 2012, 16, 559–564. doi: 10.1016/j.cmet.2012.10.007. PMID: 23140640
- Hsing A. W., Sakoda L. C., Chua S. C.: Obesity, metabolic syndrome, and prostate cancer. *Am J Clin Nutr.* 2007, 86, 843–857. doi: 10.1093/ajcn/86.3.843s. PMID: 18265478
- Human Microbiome Project Consortium: Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012, 486, 207–214. doi: 10.1038/nature11234. PMID: 22699609
- Iebba V., Totino V., Gagliardi A., Santangelo F., Cacciotti F., Trancassini M. *i wsp.*: Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. *New Microbiol.* 2016, 39, 1–12. PMID: 26922981
- Jin U.-H., Lee S.-O., Sridharan G., Lee, K., Davidson, L. A., Jayaraman, A. *i wsp.*: Microbiome-derived tryptophan metabolites and their aryl hydrocarbon receptor-dependent agonist and antagonist activities. *Mol. Pharmacol.* 2014, 85, 777–788. doi: 10.1124/mol.113.091165. PMID: 24563545
- Kappelman M. D., Farkas D. K., Long M. D., Erichsen R., Sandler R. S., Sørensen H. T. *i wsp.*: Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow-up evaluation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014, 12, 265–73.e1 doi: 10.1016/J.CGH.2013.03.034. PMID: 23602821
- Kato K., Odamaki T., Mitsuyama E., Sugahara H., Xiao J., Osawa R.: Age-related changes in the composition of gut Bifidobacterium species. *Curr Microbiol.* 2017, 74, 987–995. doi: 10.1007/s00284-017-1272-4. PMID: 28593350
- Khan F. U., Ihsan A. U., Khan H. U., Jana R., Wazir J., Khongorzul P. *i wsp.*: Comprehensive overview of prostatitis. *Biomed Pharmacother.* 2017, 94, 1064–1076. doi: 10.1016/j.biopha.2017.08.016. PMID: 28813783
- Kim K.-A., Jeong J.-J., Yoo S.-Y., Kim D.-H.: Gut microbiota lipopolysaccharide accelerates inflamm-aging in mice. *BMC Microbiol.* 2016, 16:9. doi: 10.1186/s12866-016-0625-7. PMID: 26772806
- Komiya Y., Shimomura Y., Higurashi T., Sugi Y., Arimoto J., Umezawa S. *i wsp.*: Patients with colorectal cancer have identical strains of Fusobacterium nucleatum in their colorectal cancer and oral cavity. *Gut.* 2018, 68:1335–1337. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316661. PMID: 29934439
- Korem T., Zeevi D., Suez J., Weinberger A., Avnit-Sagi T., Pompan-Lotan M., *i wsp.*: Growth dynamics of gut microbiota in health and disease inferred from single metagenomic samples. *Science.* 2015, 349, 1101–1106. doi: 10.1126/science.aac4812. PMID: 26229116
- Le Chatelier E., Nielsen T., Qin J., Prifti E., Hildebrand F., Falony G. *i wsp.*: Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature.* 2013, 500, 541–546. doi: 10.1038/nature12506. PMID: 23985870
- Lee N., Kim W.-U.: Microbiota in T-cell homeostasis and inflammatory diseases. *Exp Mol Med.* 2017, 49: e340. doi: 10.1038/emmm.2017.36. PMID: 28546563
- Liss M. A., White J. R., Goros M., Gelfond J., Leach R., Johnson-Pais T. *i wsp.*: Metabolic biosynthesis pathways identified from fecal microbiome associated with prostate cancer. *Eur Urol.* 2018, 74, 575–582. doi: 10.1016/j.eururo.2018.06.033. PMID: 30007819
- Liu Y., Jiang H.: Compositional differences of gut microbiome in matched hormone-sensitive and castration-resistant prostate cancer. *Transl Androl Urol.* 2020, 9, 1937944–1931944. doi: 10.21037/TAU-20-566. PMID: 33209658

- Lloyd G. L., Marks J. M., Ricke W. A.: Benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: What is the role and significance of inflammation? *Curr Urol Rep.* 2019, 20:54 doi: 10.1007/S11934-019-0917-1. PMID: 31377881
- Lloyd-Price J., Mahurkar A., Rahnava G., Crabtree J., Orvis J., Hall A. B. *i wsp.*: Strains, functions and dynamics in the expanded Human Microbiome Project. *Nature.* 2017, 550, 61-66. doi: 10.1038/nature23889. PMID: 28953883
- Maffei V. J., Kim S., Blanchard E., Luo M., Jazwinski S. M., Taylor C. M. *i wsp.*: Biological Aging and the Human Gut Microbiota. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017, 72, 1474-1482. doi: 10.1093/gerona/glx042. PMID: 28444190
- Magri V., Boltri M., Cai T., Colombo R., Cuzzocrea S., de Visschere P., Giuberti, R. *i wsp.*: Multidisciplinary approach to prostatitis. *Arch Ital Urol Androl.* 2019, 90, 227-248. doi: 10.4081/aiua.2018.4.227. PMID: 30655633
- Maier L., Pruteanu M., Kuhn M., Zeller G., Telzerow A., Anderson E. E. *i wsp.*: Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature.* 2018, 555, 623-628. doi: 10.1038/nature25979. PMID: 29555994
- Malaisé Y., Menard S., Cartier C., Gaultier E., Lasserre F., Lencina C. *i wsp.*: Gut dysbiosis and impairment of immune system homeostasis in perinatally-exposed mice to Bisphenol A precede obese phenotype development. *Sci Rep.* 2017, 7, 14472. doi: 10.1038/s41598-017-15196-w. PMID: 29101397
- Matsushita M., Fujita K., Motooka D., Hatano K., Fukae S., Kawamura N. *i wsp.*: The gut microbiota associated with high-Gleason prostate cancer. *Cancer Sci.* 2021, 112, 3125-3135. doi: 10.1111/CAS.14998. PMID: 34051009
- Maynard C. L., Elson C. O., Hatton R. D., Weaver C. T.: Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature.* 2012, 489, 231-241. doi: 10.1038/nature11551. PMID: 22972296
- Mazmanian S. K., Round J. L., Kasper D. L.: A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature.* 2008, 453, 620-625. doi: 10.1038/nature07008. PMID: 18509436
- McNeal J. E.: The zonal anatomy of the prostate. *Prostate.* 1981, 2, 35-49. doi: 10.1002/pros.2990020105. PMID: 7279811
- Meyers T. J., Weiner A. B., Graff R. E., Desai A. S., Cooley L. F., Catalona W. J. *i wsp.*: Association between inflammatory bowel disease and prostate cancer: A large-scale, prospective, population-based study. *Int J Cancer.* 2020, 147, 2735-2742. doi: 10.1002/IJC.33048. PMID: 32399975
- Michiélan A., D'Incà R.: Intestinal permeability in inflammatory bowel disease: pathogenesis, clinical evaluation, and therapy of leaky gut. *Mediators Inflamm.* 2015:628157 doi: 10.1155/2015/628157. PMID: 26582965
- Miyoshi J., Bobe A. M., Miyoshi S., Huang Y., Hubert N., Delmont T. O. *i wsp.*: Peripartum antibiotics promote gut dysbiosis, loss of immune tolerance, and inflammatory bowel disease in genetically prone offspring. *Cell Rep.* 2017, 20, 491-504. doi: 10.1016/j.celrep.2017.06.060. PMID: 28700948
- Na J. E., Kim T. J., Lee Y. C., Kim J. E., Kim E. R., Hong S. N. *i wsp.*: Risk of prostate cancer in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study in South Korea. *Therap Adv Gastroenterol.* 2022, 15: 17562848221137430. doi: 10.1177/17562848221137430. PMID: 36458049
- Nagpal R., Tsuji H., Takahashi T., Nomoto K., Kawashima K., Nagata S. *i wsp.*: Ontogenesis of the gut microbiota composition in healthy, full-term, vaginally born and breast-fed infants over the first 3 years of life: A quantitative bird's-eye view. *Front Microbiol.* 2017, 8: 1388. doi: 10.3389/fmicb.2017.01388. PMID: 28785253
- Natividad J. M., Agus A., Planchais J., Lamas B., Jarry A. C., Martin R. *i wsp.*: Impaired aryl hydrocarbon receptor ligand production by the gut microbiota is a key factor in metabolic syndrome. *Cell Metab.* 2018, 28:737-749. doi: 10.1016/j.cmet.2018.07.001. PMID: 30057068
- Ni J., Wu G. D., Albenberg L., Tomov V. T.: Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017, 14, 573-584. doi: 10.1038/nrgastro.2017.88. PMID: 28743984
- Nickel J. C.: Classification and diagnosis of prostatitis: a gold standard? *Andrologia.* 2003, 35, 160-167. doi: 10.1046/j.1439-0272.2003.00557.x. PMID: 12780534
- Nickel J. C.: Prostatitis. *Can Urol Assoc J.* 2011, 5, 306-315. doi: 10.5489/auaj.11211. PMID: 22031609
- Nickel, J. C.: Role of prostatic inflammation in the clinical presentation of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol Suppl.* 2015, 14, e1459-e1463. doi: 10.1016/S1569-9056(15)30500-5
- Nishida A., Inoue R., Inatomi O., Shigeki B., Naito Y., Andoh A.: Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol.* 2018, 11, 1-10. doi: 10.1007/s12328-017-0813-5. PMID: 29285689
- Org E., Blum Y., Kasela S., Mehrabian M., Kuusisto J., Kangas A. J. *i wsp.*: Relationships between gut microbiota, plasma metabolites, and metabolic syndrome traits in the METSIM cohort. *Genome Biol.* 2017, 18: 70. doi: 10.1186/s13059-017-1194-2. PMID: 28407784
- Pedersen N., Duricova D., Elkjaer M., Gamborg M., Munkholm P., Jess T.: Risk of extra-intestinal cancer in inflammatory bowel disease: meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol.* 2010, 105, 1480-1487. doi: 10.1038/AJG.2009.760. PMID: 20332773
- Penders J., Stobberingh E. E., Brandt P. A., Thijs C.: The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy.* 2007, 62, 1223-1236. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01462.x. PMID: 17711557
- Pisani A., Rausch P., Bang C., Ellul S., Tabone T., Marantidis Cordina C. *i wsp.*: Dysbiosis in the gut microbiota in patients with inflammatory bowel disease during remission. *Microbiol Spectr.* 2022, 10:e0061622. doi: 10.1128/spectrum.00616-22. PMID: 35532243
- Purcell R. V., Pearson J., Aitchison A., Dixon L., Frizelle F. A., Keenan J. I.: Colonization with enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* is associated with early-stage colorectal neoplasia. *PLoS One.* 2017, 12: e0171602. doi: 10.1371/journal.pone.0171602. PMID: 28151975
- Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K. S., Manichanh C. *i wsp.*: A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010, 464, 59-65. doi: 10.1038/nature08821. PMID: 20203603
- Riaz Rajoka M. S., Zhao H., Li N., Lu Y., Lian Z., Shao D. *i wsp.*: Origination, change, and modulation of geriatric disease-related gut microbiota during life. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2018, 102, 8275-8289. doi: 10.1007/s00253-018-9264-2. PMID: 30066188
- Saltzman E. T., Palacios T., Thomsen M., Vitetta L.: Intestinal microbiome shifts, dysbiosis, inflammation, and non-alcoholic fatty liver disease. *Front Microbiol.* 2018, 9: 61. doi: 10.3389/fmicb.2018.00061. PMID: 29441049
- Schenk J. M., Kristal A. R., Neuhauser M. L., Tangen C. M., White E., Lin D. W. *i wsp.*: Biomarkers of systemic inflammation and risk of incident, symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial. *Am J Epidemiol.* 2010, 171, 571-582. doi: 10.1093/aje/kwp406. PMID: 20142396
- Sciarra A., di Silverio F., Saliccia S., Aufran Gomez A. M., Gentilucci A., Gentile V.: Inflammation and chronic prostatic diseases: Evidence for a link? *Eur Urol.* 2007, 52, 964-972. doi: 10.1016/j.eururo.2007.06.038. PMID: 17618043
- Sender R., Fuchs S., Milo R.: Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell.* 2016, 164, 337-340. doi: 10.1016/J.CELL.2016.01.013. PMID: 26824647
- Sfanos K. S., Joshu C. E.: IBD as a risk factor for prostate cancer: what is the link? *Nat Rev Urol.* 2019, 16, 271-272. doi: 10.1038/s41585-019-0157-7. PMID: 30742047
- Sfanos K. S., Markowski M. C., Peiffer L. B., Ernst S. E., White J. R., Pienta K. J. *i wsp.*: Compositional differences in gastrointestinal microbiota in prostate cancer patients treated with androgen axis-targeted therapies. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018, 1, 539-548. doi: 10.1038/s41391-018-0061-x. PMID: 29988102
- Slingerland A. E., Schwabkey Z., Wiesnoski D. H., Jenq R. R.: Clinical evidence for the microbiome in inflammatory diseases. *Front Immunol.* 2017, 8: 400. doi: 10.3389/fimmu.2017.00400. PMID: 28446909
- Sommer F., Anderson J. M., Bharti R., Raes J., Rosenstiel, P.: The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease. *Nat Rev Microbiol.* 2017, 15, 630-638. doi: 10.1038/nrmicro.2017.58. PMID: 28626231
- Tajkarimi M., Wexler H. M.: CRISPR-Cas systems in *Bacteroides fragilis*, an important pathobiont in the human gut microbiome. *Front Microbiol.* 2017, 8: 2234. doi: 10.3389/fmicb.2017.02234. PMID: 29218031
- Takezawa K., Fujita K., Matsushita M., Motooka D., Hatano K., Banno E. *i wsp.*: The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human gut microbiota is associated with prostate enlargement. *Prostate.* 2021, 81, 1287-1293. doi: 10.1002/PROS.24223. PMID: 34516694

- Verze P., Cai T., Lorenzetti S.: The role of the prostate in male fertility, health and disease. *Nat Rev Urol.* 2016, 13, 379–386. doi: 10.1038/nrurol.2016.89. PMID: 27245504
- Vuotto C., Battistini L., Caltagirone C., Borsellino G.: Gut microbiota and disorders of the central nervous system. *Neuroscientist.* 2020, 26, 487–502. doi: 10.1177/1073858420918826. PMID: 32441219
- Wan, P. X., Deng X. R., Zhang C. H., Yuan, H. J.: Gut microbiota and metabolic syndrome. *Chin Med J (Engl.)*. 2020, 133, 808–816. doi: 10.1097/CM9.0000000000000696. PMID: 32106124
- Wang R., Tang R., Li B., Ma X., Schnabl B., Tilg H.: Gut microbiome, liver immunology, and liver diseases. *Cell Mol Immunol.* 2021, 18, 4–17. doi: 10.1038/s41423-020-00592-6. PMID: 33318628
- Wang S., Ji Y., Chen Y., Du P., Cao Y., Yang X. *i wsp.*: The values of systemic immune-inflammation index and neutrophil-lymphocyte ratio in the localized prostate cancer and benign prostate hyperplasia: A retrospective clinical study. *Front Oncol.* 2022, 11: 812319. doi: 10.3389/fonc.2021.812319. PMID: 35047413
- Wei L., Singh R., Ro S., Ghoshal U. C.: Gut microbiota dysbiosis in functional gastrointestinal disorders: underpinning the symptoms and pathophysiology. *JGH Open.* 2021, 5, 976–987. doi: 10.1002/JGH3.12528. PMID: 34584964
- Zechner E. L.: Inflammatory disease caused by intestinal pathobionts. *Curr Opin Microbiol.* 2017, 35, 64–69. doi: 10.1016/J.MIB.2017.01.011. PMID: 28189956