

Znaczenie mikrobiomu człowieka w homeostazie organizmu i stanach chorobowych

The importance of human microbiome in body homeostasis and diseases

Agata Lebedowska

Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Biomedycznych, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Mikrobiota to wszystkie mikroorganizmy w określonym środowisku: bakterie, wirusy i grzyby. Organizm człowieka stanowi ekosystem, w którym w ścisłej zależności pozostają ze sobą komórki ludzkie i komórki mikroorganizmów. Pojęcie „mikrobiom” zostało po raz pierwszy zastosowane przez Joshua Lederberga w 2001 roku, aby określić całość ekosystemu komensalnych, symbiotycznych i chorobotwórczych mikroorganizmów w organizmie ludzkim. Badania nad ludzkim genomem wykazały, że pod względem genetycznym nasz organizm składa się w 99% z genów mikroorganizmów, a jedynie w 1% z genów ludzkich. Obecnie trwają intensywne badania nad florą zasiedlającą organizm człowieka, nad jej składem i wpływem na zaburzenia homeostazy organizmu, rozwój chorób alergicznych, metabolicznych czy nowotworowych.

Microbiota consists of all microorganisms in a specific environment: bacteria, viruses and fungi. The human body is an ecosystem in which human cells and microorganisms are closely related. The concept of "microbiome" was created by Joshua Lederberg in 2001 to describe the whole ecosystem of commensal, symbiotic and pathogenic microorganisms in the human body. Studies on the human genome have shown that in genetic terms, our body consists in 99% of microorganism genes and only in 1% of human genes. Currently, intensive researches are underway about the human body flora, its composition and impact on homeostasis, the development of allergic reactions, metabolic diseases or cancers.

1. Wstęp

W 2005 roku w Paryżu odbyło się spotkanie, którego gospodarzem był francuski Narodowy Instytut Badań Rolniczych (INRA). Podjęto tam inicjatywę dokładnego zbadania metagenomu ludzkich jelit (HIMI). Zlecono również utworzenie Międzynarodowego Konsorcjum Metagenomicznego. Następnie w 2007 roku, w celu scharakteryzowania organizmów ludzkiego mikrobiomu, National Institutes of Health (USA) zainicjował 5-letni projekt pt. „Human Microbiome Project (HMP)”. Założeniem projektu było zbadanie różnic w ludzkim mikrobiomie w zależności od populacji, genotypu, stanu zdrowia, wieku, zażywanych leków, diety i czynników socjalno-bytowych. Identyfikację czynników, które wpływają na skład mikrobiomu i interakcji z gospodarzem, można wykorzystać, od-

działając na stan zdrowia. Badania w ramach projektu wykazują związek składu mikrobiomu z występowaniem chorób autoimmunologicznych, cukrzycy, nowotworów czy otyłości [1, 2, 3].

2. Miejsca bytowania mikroorganizmów w ludzkim organizmie

Setki gatunków mikroorganizmów zasiedlają ludzki organizm. Mikroorganizmy wytwarzające substancje korzystne dla człowieka to mikroorganizmy symbiotyczne, a obojętne dla organizmu to bakterie komensalne. Przy niesprzyjających warunkach, np. spadku odporności, niektóre z nich mogą ujawnić działanie szkodliwe. Jelita są również miejscem bytowania gatunków chorobotwórczych, dlatego tak istotnym jest zachowanie równowagi flory je zasiedlającej [1].

SŁOWA KLUCZOWE

- mikrobiom
- dysbioza
- antybiotyki
- choroby tkanki łącznej

KEYWORDS

- microbiome
- dysbiosis
- antibiotics
- connective tissue diseases

Najliczniej zasiedlony jest przewód pokarmowy. Występuje w nim około 1014 komórek, 1800 rodzajów, 15-36 000 gatunków i 3,3 ml genów bakterii. W jamie ustnej spotkamy przede wszystkim bakterie pochodzące z żywności. Bakterie na zębach, w szczelinach międzyzębowych, na języku i w ślinie różnią się między sobą. Różnorodność przyjmowanego pokarmu sprawia, że skład mikroflory jest bardzo zmienny [3].

W żołądku, w związku z silnie kwaśnym środowiskiem, bytuje niewiele bakterii beztlenowych (*Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Helicobacter pylori*) i drożdży (*Candida albicans*). Dwunastnica to przede wszystkim bakterie z rodziny *Lactobacillus spp.*, *Streptococcus spp.* Jelito czcze to już lepsze warunki rozwoju, w związku z tym zwiększenie liczebności mikrobiotów. W kolejnych odcinkach jelit liczebność stopniowo wzrasta aż do osiągnięcia najwyższej wartości w jelicie grubym i odbytnicy ($10^{11-12}/1$ g treści jelita). W jelicie krętym dominują bakterie beztlenowe lub względnie tlenowe (m.in. *Bifidobacterium sp.*, *Bacterioides sp.*, *Clostridium sp.*, *Enterococcus sp.*, *Lactobacillus sp.*, *Veilonella sp.*, *Streptococcus sp.*, rodzina *Enterobacteriaceae*). W jelicie grubym i odbytnicy: *Bacterioides sp.*, *Bifidobacterium sp.*, *Eubacterium sp.*, *Fusobacterium sp.*, *Ruminococcus sp.*, *Lactobacillus sp.*, *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus sp.*, *Clostridium sp.*, *Streptococcus sp.* oraz drożdże – *Candida*. Skład mikroflory jelit uzależniony jest od wieku człowieka. Jest inny u noworodka, u osoby dorosłej i osoby starszej. Funkcją mikroorganizmów jelitowych jest:

- wspieranie trawienia poprzez przekształcanie składników pokarmowych złożonych w proste, prowadzenie procesów fermentacji, metabolizm kwasów żółciowych, witamin, bilirubiny, cholesterolu;
- udział w rozwoju błony śluzowej, wpływając na perystaltykę i aktywność enzymatyczną w przewodzie pokarmowym;
- kształtowanie bariery jelitowej, chroniąc nabłonek przed bakteriami chorobotwórczymi;
- neutralizowanie patogenów, współzawodnicząc z nimi o składniki pokarmowe i miejsce bytowania, konkurując o receptory, pobudzając produkcję

IgA oraz kationowych peptydów antybakteryjnych (CAMPs);

- modulowanie odpowiedzi immunologicznej, wpływając na dojrzewanie i różnicowanie limfocytów, na wytworzenie immunotolerancji i równowagi cytokinowej.

W układzie oddechowym również występuje charakterystyczny mikrobiom, który chroni człowieka przed patogenami wziewnymi. W skład mikroflory nosa wchodzi m.in. *Corynebacterium accolens*, która po dostaniu się do krwi może powodować bardzo poważne infekcje i zniszczenie naczyń krwionośnych. Kolejne to, *Staphylococcus aureus* (może prowadzić do zakażeń pooperacyjnych) oraz *Staphylococcus epidermidis* – powlekający śluzówkę jamy nosowej. Drzewo oskrzelowe zawiera więcej niż 2000 genomów bakterii na cm^2 . Mikrobiomy górnych i dolnych dróg oddechowych różnią się od siebie. W każdym płacie płuca tej samej osoby występuje inny mikrobiom.

Na skórze najczęściej identyfikuje się rodzaje *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacterioidetes*, *Fusobacteria* i gatunki: *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacterium*. Występuje około 10^6 bakterii/ cm^2 skóry oraz łącznie 10^{10} bakterii na całej powierzchni skóry (2 m^2). Wykazano, że bakterie komensalne, np. *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Streptomyces*, mają zdolność hamowania rozwoju innych bakterii. Mikrobiota skóry pacjentów z atopowym zapaleniem skóry ma znacznie niższą różnorodność w miejscach typowych (zgięcia kolanowe i łokciowe) w porównaniu z pacjentami zdrowymi. Uszkodzona skóra umożliwia inwazję drobnoustrojów do krwiobiegu, co może być przyczyną zachorowania np. na tężec [3, 4].

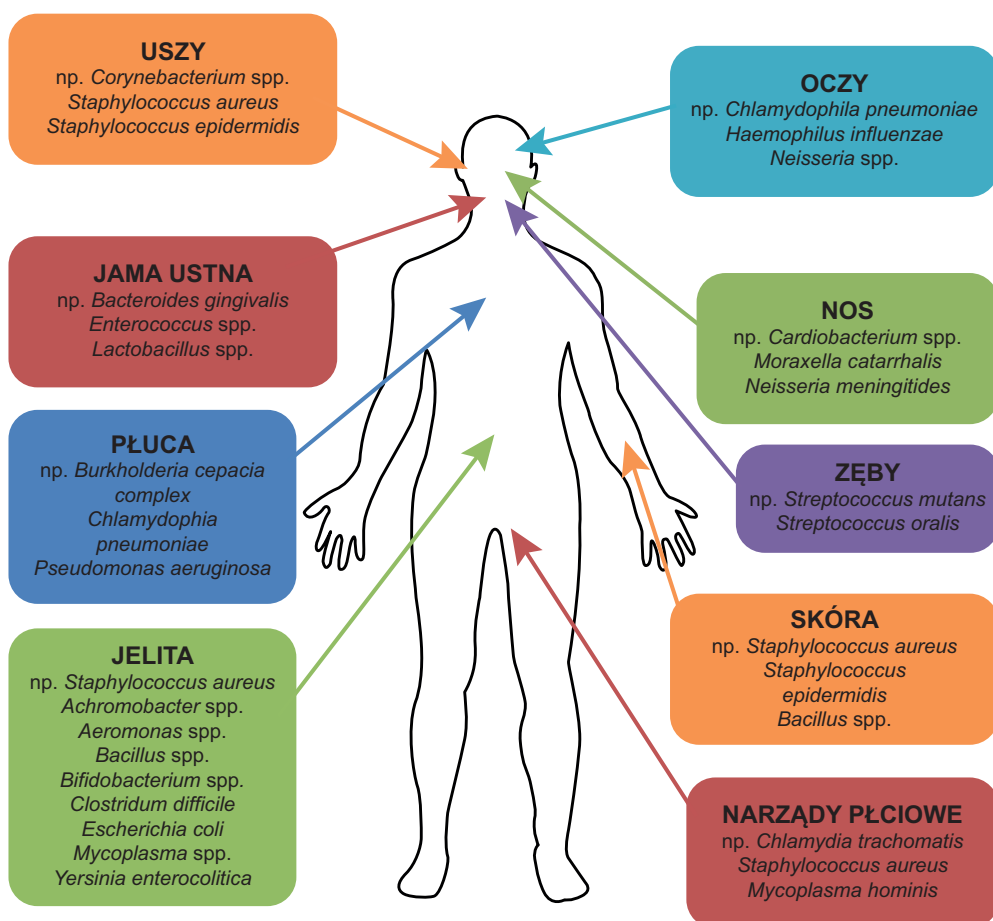
Obszary organizmu wraz z najbardziej charakterystycznymi mikroorganizmami na nich bytującymi przedstawiono na Ryc. 1 [4].

3. Przyczyny dysbiozy

Zmiany składu i równowagi pomiędzy mikroorganizmami zasiedlających organizm człowieka, tzw. dysbioza, wiążą się z negatywnymi skutkami zdrowotnymi. Skład mikrobiomu ulega zmianom pod

wpływem różnych czynników, należą do nich przede wszystkim dieta, antybiotykoterapia i stres. Dieta w głównej mierze wpływa na mikrobiotów jelitowych. Kraje zachodnie cechuje bardzo mała różnorodność przyjmowanych pokarmów, często wysoko przetworzonych i wzbogaconych o różne dodatki takie jak konserwanty czy ulepszacze smaku. Dominuje dieta wysokowęglowodanowa i wysokotłuszczowa. Pokarmy zawierające substancje konserwujące pozbawione są substratów niezbędnych do namnażania się prozdrowotnych bakterii symbiotycznych, a flora jelit ubożeje, co z kolei prowadzi do chorób czy otyłości. Udowodniono, że na skład mikrobiomu dziecka ma wpływ dieta matki zarówno w trakcie ciąży, jak i w okresie prekoncepcyjnym. Mikrobiom u dziecka może wpływać m.in. na zaburzenia odporności [5, 6, 7]. Już krótkotrwałe stosowanie diet składających

się wyłącznie z produktów pochodzenia zwierzęcego lub roślinnego zmienia skład mikrobiomu jelit. W badaniach Davida *et al.* [8] pokazano, że dieta pochodzenia zwierzęcego zwiększyła liczebność drobnoustrojów tolerujących żółć (*Alistipes*, *Bilophila* i *Bacteroides*), a obniżyła bakterii typu *Firmicutes* metabolizujących polisacharydy roślinne w diecie (*Roseburia*, *Eubacterium rectale* i *Ruminococcus bromii*). Aktywność drobnoustrojów odzwierciedla różnice między ssakami roślinożernymi i mięsożernymi. Mikroorganizmy przenoszone przez żywność z obu diet przejściowo kolonizują jelita. Na bogatotłuszczowej diecie zwierzęcej zaobserwowano wzrost liczebności i aktywności bakterii *Bilophila wadsworthia*, które zwiększają ryzyko wystąpienia zespołu jelita drażliwego oraz raka jelita grubego. Wyniki pokazują, że skład mikrobiomu jelitowego



Ryc. 1. Obszary organizmu człowieka i przykłady występowania w nich wybranych mikroorganizmów stanowiących mikrobiom.

Źródło: [4] Tylman WM, Rzeszutko IM, Dąbrowska G. Mikrobiom człowieka i jego znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. *Edukacja biologiczna i środowiskowa*. 2016;3:26-31.

szybko reaguje na zmianę diety, dlatego wprowadzenie zdrowego odżywiania może w krótkim czasie przynieść pozytywne rezultaty [8].

Na czele czynników wywołujących dysbiozę są terapie antybiotykowe. Najczęściej stosowane są antybiotyki o szerokim spektrum działania. Konieczność szybkiego podania antybiotyku i długie oczekiwanie na wynik antybiogramu powodują, że lekarze rzadko zlecają wykonanie posiewu. Badania ostatnich lat pokazały, że flora jelitowa po terapii nie zostaje wyjątkowo, a drastycznie zmieniona, liczba bakterii oraz zróżnicowanie zmniejsza się. Krótkotrwałe podanie antybiotyku powoduje często dolegliwości z przewodu pokarmowego, takie jak: biegunka, wzdęcia, bóle brzucha, zmniejszone wchłanianie i rozrost drożdży [9]. Najbardziej wrażliwe na antybiotyki są bakterie *Firmicutes*. Badacze [10] wykazali, że po antybiotykoterapii udział tej grupy w mikroflorze jelitowej zmniejszył się z 74% na 7,5%. W tym samym badaniu [10] zauważono jednoczesny wzrost udziału bakterii *Proteobacteria* z 1% na ponad 75%. Po kilku tygodniach od zażywania antybiotyków skład flory zaczyna przypominać skład sprzed terapii, ale najprawdopodobniej już nigdy w stu procentach nie wraca do stanu wyjściowego [11].

Bardzo istotną kwestią związaną z antybiotykami jest temat oporności. Po podaniu leku w organizmie dochodzi do zmniejszenia ilości bakterii wrażliwych na dany antybiotyk przy jednoczesnym namnażaniu się flory odpornej i rozprzestrzenianiu się mechanizmów opornościowych. Geny oporności utrzymują się w ekosystemie flory przewodu pokarmowego przez długi czas od zakończenia terapii. Obserwano zmniejszenie wrażliwości na dany antybiotyk jeszcze po 2 latach od antybiotykoterapii [11]. Ponadto zauważono krzyżowe narastanie oporności na różne antybiotyki, najprawdopodobniej w wyniku wymiany ruchomych elementów genetycznych takich jak transpozony czy plazmidy. Kolejny problem to geny przenoszące cechy wirulencji, stwarzające możliwość powstania szczepu chorobotwórczego, który wywodzi się z flory fizjologicznej [12].

Żywność wysokoprzetworzona wzbogacana jest o liczne dodatki mające poprawić jej smak, formę czy przedłużyć trwałość, tj. maltodekstryna, karagenina, guma ksantanowa czy karboksymetyloceluloza. Do-

puszczalne dawki substancji teoretycznie nie powinny wpływać na organizm człowieka negatywnie. Jednakże kontrola faktycznych składów takich produktów w Polsce jest niewielka, a wpływ dodatków do żywności na florę jelitową nie jest wystarczająco zbadany. Jako substancje obce dla organizmu prawdopodobnie wywołują nadwrażliwości i małe stany zapalne. Przewlekły stan zapalny z kolei prowadzi do chorób jelit, takich jak np. choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zespół jelita drażliwego, zespół metaboliczny oraz inne choroby autoimmunologiczne [5].

Bardzo istotnym elementem wiążącym się z wystąpieniem dysbiozy jest stres. Badania zwierząt pokazały, że wczesna separacja od matki i przewlekły stres prowadzą do zmniejszenia szczelności bariery jelitowej, dysbiozy oraz zaburzeń w syntezie tryptofanu, dopaminy i serotoniny. U pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi zaobserwowano nieprawidłowy stosunek liczebności różnych szczepów bakterii zasiedlających jelita. Do szczepów psychobiotycznych zaliczono *L. rhamnosus*, *Bifidobacterium longum* i *Lactobacillus helveticus* [13].

Popularna w ostatnich latach stała się tzw. hipoteza higieniczna głosząca, że dzieci wychowane w nazbyt sterylnych warunkach mają problemy z odpornością. Kontakt z mikroorganizmami jest konieczny, aby układ odpornościowy prawidłowo się rozwinął i funkcjonował. Dzieci z rodzin wielodzietnych, posiadające zwierzęta domowe, zamieszkujące bardziej zielone tereny mają bardziej różnorodną mikroflorę organizmu, będąc mniej podatne na rozwój alergii [14].

4. Skutki dysbiozy

Zmiany w składzie mikrobiomu są powiązane z występowaniem objawów chorobowych. Podejrzewa się, że zachwianie równowagi mikroflory jelit prowadzi do rozwoju takich chorób jak nieswoiste zapalenie jelit (IBD), choroba Leśniowskiego-Crohna czy wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Dysbiozy mogą mieć również znaczenie w powstawaniu zmian nowotworowych, przede wszystkim poprzez modulację rozwoju stanu zapalnego oraz efekt cytotoksyczny [12]. Około 15% chorób nowotworo-

wych wywołanych jest przez infekcje. Najczęściej są to nowotwory jelita grubego i odbytu. Niektóre bakterie z kolei działają antynowotworowo, produkując maślan (*Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium recitale*, *Roseburia spp.*) [15]. Dysbiozy przyczyniają się również do większej zachorowalności na schorzenia metaboliczne, takie jak otyłość, cukrzyca typu II oraz alergię. Osoby cierpiące na otyłość mają inny skład mikroflory niż osoby o prawidłowej masie ciała, posiadają mniej bakterii *Bacteroides* a więcej *Firmicutes*. Wraz z utratą wagi wzrasta liczebność *Bacteroides* [15].

Mikroorganizmy komensalne, których budowa ścian komórkowych częściowo przypomina ściany komórkowe bakterii chorobotwórczych, ma ścisły związek z miejscową i ogólnoustrojową odpowiedzią immunologiczną. Bakterie niepatogenne przewodu pokarmowego jako pierwsze wpływają na rozwój układu immunologicznego. Coraz więcej wyników badań sugeruje związek mikrobiomu z chorobami tkanki łącznej. Nie jest jasne, czy to zmienny skład mikrobiomu inicjuje chorobę autoimmunologiczną czy jest jej wynikiem.

Zmiany mikroflory zaobserwowano u chorych na toczeń rumieniowaty układowy, jednak związek między mikrobiomem a rozwojem choroby nie jest jasny. Zaproponowano dwie hipotezy. W pierwszej w stadium przedklinicznym tocznia dysbioza indukować ma nieprawidłową odpowiedź immunologiczną w błonie śluzowej jelita, co skutkuje utratą tolerancji na antygeny własne, rozwojem stanu zapalnego i nadprodukcją przeciwciał. W drugiej dysbioza to jedynie zjawisko współistniejące wraz ze zmienioną w przebiegu choroby odpowiedzią na bakterie komensalne [16].

Zespół Sjögrena (ZS) to kolagenoza, w przebiegu której obserwuje się nacieki limfocytarne oraz uszkodzenia w obrębie gruczołów łzowych i ślinowych. Podobnie jak w przypadku większości innych chorób autoimmunologicznych etiologia zespołu Sjögrena jest mało poznana. Za jeden z potencjalnych czynników patogenetycznych ZS przyjmuje się zjawisko mimikry molekularnej, czyli podobieństwa strukturalnego, serologicznego i funkcjonalnego pomiędzy antygenami drobnoustrojów a tkankami organizmu ludzkiego [7].

Przewód pokarmowy jest drugim co do częstości zajęтым układem w przebiegu twardziny układowej. Chorzy zmagają się następującymi dolegliwościami: refluks żołądkowo-przełykowy, dysfagia, zaparcia, bóle brzucha, biegunki, nietrzymanie stolca i utrata masy ciała.

Przebadano skład mikrobiomu u chorych z twardziną układową i zaobserwowano typowe zmiany w składzie mikroorganizmów jelitowych. W szczególności zmniejszoną liczbę korzystnych rodzajów komensalnych bakterii (np. *Faecalibacterium*, *Clostridium* i *Bacteroides*) i zwiększoną liczbę rodzajów patogennych (np. *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Erwinia*). W doświadczeniach udało się powiązać określone rodzaje mikroorganizmów z nasileniem objawów. Różne działania interwencyjne, takie jak modyfikacja diety, suplementacja pro- i prebiotyczna lub przeszczep kału mogą prowadzić do poprawy wyników u pacjentów z twardziną układową, stąd konieczne są dalsze badania [17].

Kolejną chorobą tkanki łącznej, najprawdopodobniej związaną z dysbiozą w obrębie jamy ustnej, jest choroba Behçeta. Jest jedną z postaci układowego zapalenia naczyń, które współwystępują z bolesnymi owrzodzeniami w jamie ustnej, narządach rodnych i na skórze. Po zbadaniu składu mikrobiomu jamy ustnej okazało się, że u chorych występuje zmniejszona różnorodność gatunkowa w porównaniu z osobami zdrowymi [7]. Do chorób autoimmunologicznych zalicza się również choroba Kawasaki, czyli ostre zapalenie małych i średnich naczyń, z częstym zajęciem tętnic wieńcowych. Badając skład mikrobiomu jelit u chorych, zaobserwowano, że dominującym gatunkiem są paciorkowce i sklasyfikowano je jako prawdopodobny czynnik etiologiczny choroby [7]. Istnieje jeszcze wiele jednostek chorobowych potencjalnie związanych z nieprawidłowym składem mikrobiomu, należą do nich: reumatoidalne zapalenie stawów, stwardnienie rozsiane, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, astma, choroby sercowo-naczyniowe czy autyzm [4].

5. Podsumowanie

Człowiek wraz z zasiedlającymi go mikroorgani-

zmami stanowi wysoce złożony ekosystem. Badacze z całego świata coraz częściej zastanawiają się nad złożonością relacji mikroflora-organizm oraz jej wpływem na wystąpienie objawów chorobowych. W etiologii chorób autoimmunologicznych, poza czynnikami genetycznymi, znaczenie mają czynniki środowiskowe. Zmiany składu mikroflory, indukując stan zapalny, wpływają na odpowiedź immunologiczną miejscową i ogólną. Trwają badania nad mikrobiomem ludzkim mające na celu opracowanie określonych typów dysbiozy dla poszczególnych jednostek chorobowych. To daje nadzieję na większą kontrolę objawów klinicznych chorób, a być może i skuteczne leczenie.

Piśmiennictwo:

1. Project Human Microbiome. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486:207-214.
2. Binek M. Mikrobiom człowieka – zdrowie i choroba. *Post Mikrobiol*. 2012;51(1):27-36.
3. Gregorczyk-Maślanka K, Kurzawa R. Mikrobiota organizmu ludzkiego i jej wpływ na homeostazę immunologiczną – część I. *Alergia Astma Immunologia*. 2016;21(3):146-150.
4. Tylman WM, Rzeszutko IM, Dąbrowska G. Mikrobiom człowieka i jego znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. *Edukacja Biologiczna i Środowiskowa*. 2016;3:26-31.
5. Kazimierska A, Kinsner M. Mikrobiom a choroby cywilizacyjne. *Postępy Nauk o Zdrowiu*. 2019;79-86.
6. Chu DM, Antony KM, Ma J, Prince AL, Showalter L, Moller M, Aagaard KM. The early infant gut microbiome varies in association with a maternal high fat diet. *Genome Med*. 2016;8:77.
7. Krajewska-Włodarczyk M. Mikrobiom przewodu pokarmowego w układowych chorobach tkanki łącznej. *Przegląd Lekarski*. 2017;4(2):84-88.
8. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505:559-563.
9. Crosswell A, Amir E, Teggatz P, et al. Prolonged impact of antibiotics on intestinal microbial ecology and susceptibility to enteric Salmonella infection. *Infect Immun*. 2009;77:2741-2753.
10. Antonopoulos DA, Huse SM, Morrison HG, et al. Reproducible community dynamics of the gastrointestinal microbiota following antibiotic perturbation. *Infect Immun*. 2009;77:2367-2375.
11. Jernberg C, Lofmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impact of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J*. 2007;1:56-66.
12. Wołkowicz T, Januszkiewicz A, Szych J. Mikrobiom przewodu pokarmowego i jego dysbiozy jako istotny czynnik wpływający na kondycję zdrowotną organizmu człowieka. *Med Dośw Mikrobiol*. 2014;66:223-235.
13. Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiology Stress*. 2017;7:124-136.
14. Bloomfield SF, Rook GA, Scott EA, Shanahan F, Stanwell Smith R, Turner P. Time to abandon hygiene hypothesis: new perspectives on allergic disease, the human microbiome, infectious disease prevention and the role of targeted hygiene. *Perspect Pub Health*. 2016;136(4):213-224.
15. Olszewska J, Jagusztyn-Krynicka E. Human Microbiome Project – Mikroflora jelit oraz jej wpływ na fizjologię i zdrowie człowieka. *Postępy Mikrobiologii*. 2012;51(4):243-256.
16. López P, Sánchez B, Margolles A, Suárez A. Intestinal dysbiosis in systemic lupus erythematosus: cause or consequence? *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28:515-522.
17. Bellocchi C, Volkmann ER. Update on the gastrointestinal microbiome in systemic sclerosis. *Current rheumatology reports*. 2018;20:49.